

EL PROBLEMA DE LA RESISTENCIA BACTERIANA
A LOS ANTIBIOTICOS

DR. FCO. RUIZ SÁNCHEZ

LA GRAN frecuencia de las infecciones postoperatorias en los Hospitales de Guadalajara, principalmente en el Hospital Civil, así como el curso tan prolongado, a veces desesperante, de las heridas quirúrgicas infectadas sometidas por los cirujanos al tratamiento habitual con penicilina y estreptomycin, nos alentó a estudiar el problema de la resistencia bacteriana a esas drogas en nuestro medio, enfocándolo principalmente desde el punto de vista de las infecciones por *M. pyogenes*, de tan grande importancia por su ubicuidad y patogenidad.

La resistencia creciente de *M. pyogenes* a los antibióticos, principalmente a la penicilina, es un hecho biológico del mayor interés en Medicina, que ha ido sufriendo un desenvolvimiento paralelo al propio desarrollo de la medicación antibacteriana.

En 1941, Abraham et al.,¹ de Oxford, fueron los primeros en observar que *M. pyogenes* en cultivos sucesivos en presencia de un antibiótico puede volverse resistente a él; al año siguiente Rammelkamp y Maxon² observaron cómo 4 cepas obtenidas de enfermos con infecciones localizadas, aumentaban su resistencia a la penicilina, droga con la que eran tratados; sucesivamente Rantz y Kirby,³ Selbie et al.,⁴ Gallardo,⁵ Bondi y Dietz,^{6,7} observaron aumento discreto de la resistencia a la penicilina en cepas de *M. pyogenes* aisladas en enfermos hospitalizados; Plough⁸ reportó el primer fracaso de la droga en ese tipo de infecciones; se debe a Barber,^{9 a 13} la concepción de la resistencia del germen a la penicilina como un problema de importancia creciente en el medio hospitalario.

En la actualidad el tema ha sido objeto de estudios muy importantes en los más diferentes países: Estados Unidos,^{14 a 16} Canadá^{17, 18} Australia,^{19 a 21} Noruega,^{22 a 24} Suecia,²⁵ Dinamarca,²⁶ Francia,^{27 28} India²⁹ y Chile.³⁰

Plan de estudios. Como ya hemos dicho, fué nuestro propósito conocer el problema de la resistencia bacteriana en nuestro medio. Para su mejor comprensión nos propusimos conocer el estado de sensibilidad o resistencia que ofrecen las cepas de *M. pyogenes* aisladas de la faringe de diferentes grupos de población, que hubiesen recibido la droga en proporciones muy variables y que hubiesen estado en contacto con portadores del germen en muy diferentes condiciones. Se escogieron los 6 grupos siguientes: enfermos hospitalizados con diagnósticos diversos, enfermos con infecciones crónicas tratados con penicilina, enfermos tuberculosos, niños lactantes hospitalizados, enfermos que asistían a la consulta externa y niños de las escuelas de poblaciones pequeñas cercanas a Guadalupe.

Enfermos hospitalizados con diagnósticos diversos, (en adelante solamente "enfermos hospitalizados"). Pertenecían al Hospital Civil y se hallaban distribuidos en los diferentes servicios de medicina, cirugía y especialidades. La única condición para escogerlos fué que tuviesen más de 8 días de internados. El grupo podía aceptarse como representativo de la población hospitalaria. Se obtuvieron de ellos 70 cepas.

Enfermos con infecciones crónicas. Se trataba en su mayoría de enfermos de los servicios de Ortopedia y Cirugía General del mismo Hospital, que habían recibido tratamientos numerosos y muy prolongados con penicilina. El menor número correspondía a enfermos con lesiones supurativas crónicas de la más diversa naturaleza. Se aislaron de este grupo 58 cepas.

Enfermos tuberculosos. Se hallaban internados en el Hospital Civil en pequeños pabellones, completamente separados del resto de las salas. Habían sido tratados durante varios meses con estreptomycin, isoniacida y PAS. Obtuvimos 58 cepas.

Niños lactantes hospitalizados. En las salas de Pediatría es muy abundante el número de lactantes internados con diagnósticos muy diversos. Sin embargo predominan francamente los niños desnutridos o con problemas serios de su alimentación. Las salas son muy visitadas por médicos, estudiantes y enfermeras. Se lograron aislar 98 cepas.

Enfermos de la consulta externa. Se atienden en este departamento enfermos ambulatorios que viven en la ciudad, fuera del hospital. Los padecimientos son de lo más diverso. La posibilidad de haber sido inyectados previamente con penicilina es sumamente variable. El grupo

podía aceptarse como un muestreo realizado en las clases pobres de la ciudad. Estudiamos 176 cepas.

Escolares del medio rural. Este grupo estaba formado por niños que asistían a las escuelas de pequeñas poblaciones o rancherías más o menos cercanas a la ciudad. Se nos aseguró que ninguno de ellos había sido inyectado previamente con penicilina. Se obtuvieron 136 cepas.

Obtención de las cepas. Los gérmenes se aislaron de la faringe. Para lograrlo se frotaba suavemente con un aplicador estéril la mucosa. Así contaminado se sembraban con él cajas de petri con gelosa sangre que luego se incubaban a 37° por 48 horas.

Las colonias sospechosas se pasaban a gelosa simple. Para muchas de las cepas se anotaba la variedad a que pertenecían y los resultados de la prueba de la coagulasa.

Gracias a la valiosa colaboración del Dr. V. Knight, profesor Asociado de la Universidad Vanderbilt de Nashville, Tenn., se hizo la clasificación del tipo de fago en 86 cepas.

Prueba de sensibilidad. La técnica utilizada fué la de los tubos en serie con dilución al doble. El primer tubo tenía una concentración de 100 microgramos por c.c.; el último de 0.18 microgramos por c.c.; Para cada serie se dejaron los testigos de crecimiento y de esterilidad.

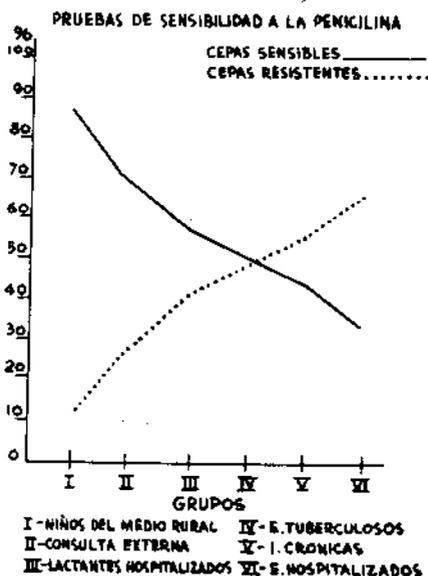
El medio utilizado fué caldo nutritivo. Se estudiaron los siguientes antibióticos: penicilina, estreptomina, clortetraciclina, oxitetraciclina, tetraciclina obtenida de la clortetraciclina (acromicina), tetraciclina obtenida de la oxitetraciclina (tetrarina), tetraciclina obtenida por fermentación (policiclina) y cloranfenicol. Cuando pudimos disponer de la eritromicina, novobiocina y oleandomicina, fueron incluidos en nuestro estudio.

Clasificamos como cepas sensibles a las drogas de espectro reducido, penicilina, eritromicina, novobiocina y oleandomicina, cuando la concentración máxima para inhibir el crecimiento del germen era de 1.5 de unidad por c.c. para la primera y de 1.5 microgramos por c.c. para las demás. Clasificamos como cepas resistentes las que para ser inhibidas en su desarrollo necesitaron una concentración mínima de 10 unidades por c.c. de penicilina o de 10 microgramos por c.c. de los restantes.

Para la estreptomina, el cloranfenicol y las tetraciclinas, clasificamos como sensibles a las que eran inhibidas por una concentración máxima de 6.3 microgramos o menos, y como resistentes cuando fué necesaria una concentración mínima de 25 microgramos por c.c.

Resultados. Estudiaremos por separado los obtenidos para cada uno de los antibióticos.

Penicilina. Cuadro N° 1 y fig. N° 1. En los escolares del medio rural encontramos una frecuencia de cepas resistentes de 12%. Esta cifra fué aumentando gradualmente a 29% en las personas que asistían a la con-



sulta externa, a 40.9 en los lactantes hospitalizados, a 48.3 en los enfermos tuberculosos, a 55.2 en los pacientes con enfermedades crónicas y a 65.7 en el grupo de enfermos hospitalizados.

CUADRO N° 1
SENSIBILIDAD A LA PENICILINA

<i>Grupos</i>	<i>Cepas Resistentes</i>	<i>Cepas Sensibles</i>
I. Escolares del medio rural	12	88
II. Enfermos de consulta externa	29	71
III. Lactantes hospitalizados	40.9	59.1
IV. E. Tuberculosos	48.3	51.7
V. Infecciones crónicas	55.2	44.8
VI. Enfermos hospitalizados	65.7	34.3

Consecuentemente con estos resultados el mayor porcentaje de cepas sensibles, 88%, se observó en los niños del medio rural, disminuyendo progresivamente esta cifra en los enfermos de la consulta externa, los lactantes hospitalizados, los enfermos tuberculosos, los enfermos con infecciones crónicas y el grupo de enfermos hospitalizados.

Como se ve en la figura N° 1 los porcentajes de cepas resistentes forman una línea progresivamente ascendente que partiendo del grupo de escolares del medio rural termina en el grupo de enfermos hospitalizados. En una forma opuesta los porcentajes de las cepas sensibles dibujan una línea descendente que partiendo del grupo de los niños del medio rural termina en el de los enfermos hospitalizados. Las líneas se entrecruzan en el grupo de enfermos tuberculosos, grupo en el que se acercan más entre sí los porcentajes de las cepas resistentes y de las cepas sensibles.

Estos resultados están completamente de acuerdo con lo que se observa en el extranjero; nos están demostrando la importancia que ha adquirido entre nosotros la resistencia del estafilococo a la penicilina. Las cepas de hospital son las más frecuentemente resistentes ya que solamente una de cada 3 cepas aisladas es sensible a esa droga. Se comprende la importancia clínica que estos hechos tienen ya que es constante la posibilidad de que los portadores de estafilococos resistentes los pasen a los enfermos de nuevo ingreso, en los que el porcentaje de organismos resistentes, de acuerdo con las cifras observadas para el grupo de los enfermos de la consulta externa, es mucho menor.

El porcentaje de cepas resistentes es menor para el grupo de los enfermos tuberculosos que para los dos anteriores. El hecho es fácilmente explicable supuesto que los pabellones para enfermos tuberculosos se encuentran completamente separados del resto de las salas, son menos visitados y no sirven de tránsito para llegar a otros lugares del hospital. El pequeño universo que les rodea es muy diferente al de las grandes salas, intensamente congestionadas y muy transitadas.

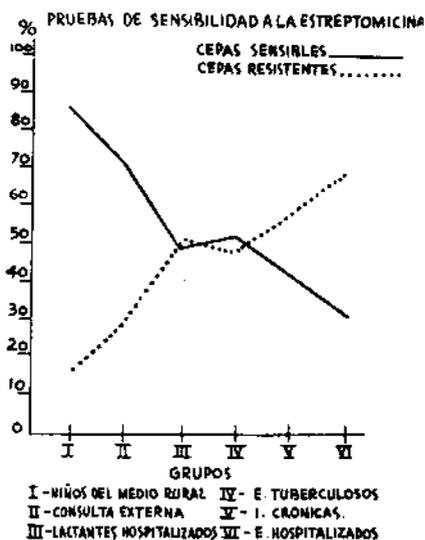
Un porcentaje de cepas resistentes de 40.9 para los lactantes hospitalizados parece extraordinariamente elevado, dado que a esa edad el niño ha tenido lógicamente muy pocas oportunidades de infectarse. Sin embargo, si se piensa en la gran congestión de las salas de pediatría (2 y hasta 3 enfermos por cama en algunas de ellas), en el número muy grande de visitas representadas por los médicos, los estudiantes, las enfermeras, las personas del servicio de aseo y los familiares, que sirven como medio de distribución de las cepas resistentes de otras salas, resulta fácil comprender el problema de la resistencia bacteriana del lactante hospitalizado.

Los índices de resistencia bajan mucho en los enfermos de consulta externa. Es lógico que en la población enferma ambulatoria que vive fuera del hospital, tanto la supresión de las cepas sensibles por medio de los antibióticos cuanto la distribución de cepas resistentes por los portadores, se hagan en una escala mucho menor y que la cifra de infectados se diluya ampliamente en el resto de la población.

Para los escolares del medio rural las oportunidades de infectarse con cepas resistentes son mucho menores y es por ello que el porcentaje es muy bajo. Sin embargo, no lo es tanto como fuera de esperarse, debido probablemente a visitas que a esas poblaciones hacen periódicamente portadores de la ciudad o a los esporádicos viajes que familiares o niños hacen al medio urbano.

Si se consideran globalmente los resultados obtenidos, puede hacerse 2 grupos, comprendiendo la población hospitalizada uno y la población no hospitalizada el otro. El primero presenta los más altos índices de resistencia, hasta constituir un serio problema en los enfermos hospitalizados de las salas generales.

El segundo, con índices mucho más bajos, está muy lejos de verse



limpio de cepas resistentes. De todas maneras ofrece problemas de menor cuantía, particularmente en los niños de la población rural.

Estreptomocina. Véanse los resultados obtenidos en el cuadro N° 2 y en la figura N° 2.

CUADRO N° 2

SENSIBILIDAD A LA ESTREPTOMICINA

<i>Grupos</i>	<i>%Cepas Resistentes</i>	<i>%Cepas sensibles</i>
I. Escolares del medio rural	16	84
II. Consulta externa	28.1	71.9
III. Lactantes hospitalizados	50.1	49.9
IV. Enfermos tuberculosos	48.3	51.7
V. Infecciones crónicas	58.7	41.3
VI. Enfermos hospitalizados	68.6	31.4

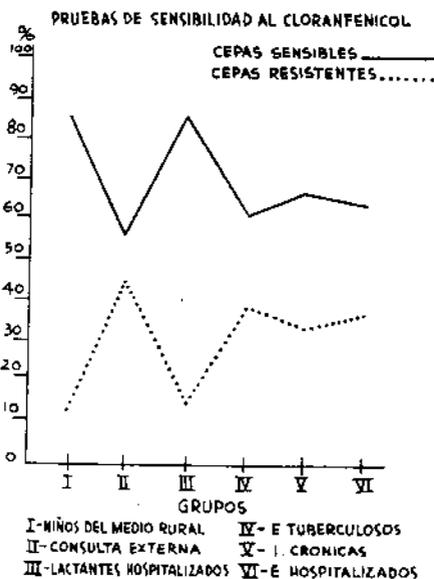
En términos generales los hechos observados son muy semejantes a los descritos para la penicilina. Un crecimiento gradual de los porcentajes de cepas resistentes, que partiendo de las cifras correspondientes a los niños del medio rural, va aumentando a medida que se consideran los pacientes de consulta externa, los lactantes hospitalizados, los enfermos tuberculosos, los enfermos con infecciones crónicas y los hospitalizados.

Inversamente, la elevada cifra de 84% de cepas sensibles observada en los niños del medio rural, decrece gradualmente y en el mismo orden que las cepas resistentes aumentan, para alcanzar las cifras más pequeñas de 31.4% en los enfermos hospitalizados.

Las curvas correspondientes a estas cifras, como se observa en la figura N° 2, se entrecruzan. A nivel de los grupos 3 y 4 casi hacen contacto, por encontrarse los valores correspondientes a cepas sensibles y resistentes, más cercanos entre sí.

La relación de los porcentajes de resistencia y sensibilidad para cada grupo es merecedora de los mismos comentarios en general, que en el caso de la penicilina. Se exceptúan acaso, las cifras correspondientes al grupo de los tuberculosos. A priori, por el hecho mismo de que el enfermo tuberculoso recibe cantidades mayores de estreptomycinina que el resto de los grupos, debiera observarse un mayor porcentaje de cepas resistentes a la droga. Con mayor abundamiento supuesto que los fenómenos de resistencia bacteriana a ese antibiótico son de observación más frecuente. Sin embargo no sucedió así en nuestras observaciones, ya que el porcentaje de cepas resistentes en este grupo fué menor sensiblemente que el registrado entre los enfermos con infecciones crónicas y los enfermos hospitalizados con diferentes diagnósticos. Carecemos de una explicación satisfactoria.

Cloranfenicol. La revisión del cuadro N° 3 demuestra un menor número de cepas resistentes en todos los grupos, en comparación con la



penicilina y la estreptomycin. Efectivamente en el medio rural el porcentaje de cepas resistentes fué de 11.7 y solamente de 34.8 en los enfermos hospitalizados.

CUADRO N° 3

SENSIBILIDAD AL CLORANFENICOL

Grupos	Cepas resistentes	Cepas Sensibles
I. Escolares del medio rural	11.7	88.3
II. Consulta externa	45.8	54.2
III. Lactantes hospitalizados	14.3	85.7
IV. E. Tuberculosos	39.3	60.7
V. E. crónicas	33.4	66.6
VI. E. hospitalizados	34.8	65.2

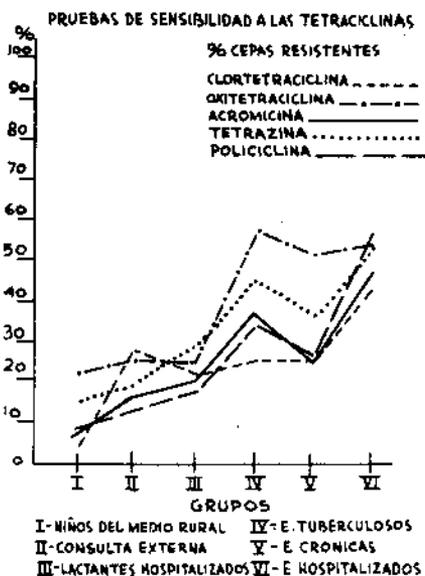
De inversa manera el porcentaje de cepas sensibles disminuía de 88.3% en el medio rural a 65.2% en los enfermos hospitalizados. Sin embargo, ni el aumento ni la disminución fué completamente regular. Particular-

mente los enfermos de la consulta externa mostraron un desusado aumento de cepas resistentes, 45.8%, con el correspondiente descenso de cepas sensibles. La explicación de estos hechos podría estar en que el enfermo no internado tiene en general mayores posibilidades de utilizar el clorafenicol que el enfermo hospitalizado, ya que a éste sólo se le administra la droga cuando está estrictamente indicada.

Las curvas que dibujan los diferentes porcentajes, como se observa en la figura N° 3, ofrecen un aspecto muy particular.

Tetraciclinas. Para analizar más fácilmente los resultados vamos a estudiar por separado las cifras correspondientes a las cepas resistentes, de las correspondientes a las sensibles.

En términos generales el porcentaje de cepas resistentes a los diferentes tipos de tetraciclinas ocupó un lugar intermedio entre las cifras correspondientes a la penicilina y estreptomycinina y las correspondientes al clorafenicol. En los niños del medio rural el porcentaje de cepas resistentes



varió desde el 22.1% para la oxitetraciclina al 3%, para la clortetraciclina. La resistencia aumentó gradualmente en los diferentes grupos hasta alcanzar un máximo de 57.4 para la policiclina y 54.3 para la oxitetraciclina en los enfermos hospitalizados, cuadro N° 4 y figura N° 4.

La existencia de fenómenos de resistencia cruzada entre unos y otros tipos de tetraciclinas impide hacer ninguna consideración sobre las dife-

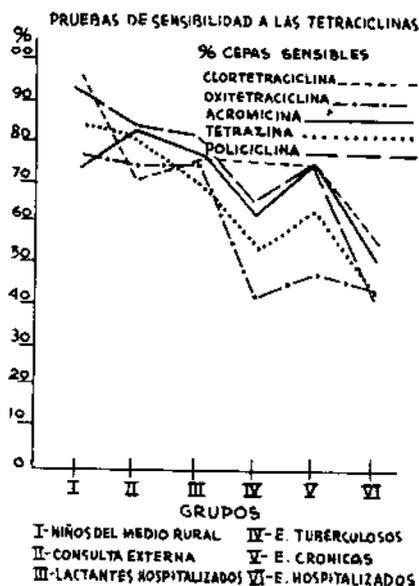
CUADRO N° 4

SENSIBILIDAD A LAS TETRACICLINAS
CEPAS RESISTENTES

Grupos	Clortetra- ciclina	Oxitetra- ciclina	Acromi- cina	Tetra- zina	Polici- clina
I. Niños del medio rural	3	22.1	5.8	16	7.4
II. Consulta externa	28.1	24.5	16.9	19.3	13.5
III. Lactantes hospitalizados	22.5	24.5	20.5	26.6	18.4
IV. E. tuberculosos	24.2	58.6	38	44.9	34.5
V. Infecciones crónicas	24.2	51.7	24.2	37.6	25
VI. Enfermos hospitalizados	42.9	54.3	48.6	34.3	57.4

rencias que ofrecieron entre sí en cada grupo. Tal vez lo único que pueda subrayarse es que en todas ellas, excepción hecha de la clortetraciclina, el porcentaje de cepas resistentes fué mayor en el grupo de los tuberculosos que en el grupo de los enfermos crónicos, lo que no había sucedido con la penicilina y la estreptomycinina y sí con el cloranfenicol. ¿Existe en el enfermo tuberculoso algún factor que favorece la resistencia bacteriana?

La curva de las cepas sensibles, cuadro N° 5 y figura N° 5, ofrece



CUADRO N° 5

SENSIBILIDAD A LAS TETRACICLINAS
CEPAS SENSIBLES

Grupos	Clortetra- ciclina	Oxitetra- ciclina	Acromi- cina	Tetra- zina	Polici- clina
I. Niños del medio rural	97	77.9	94.2	84	92.6
II. Consulta externa	71.9	75.5	83.1	80.7	86.5
III. Lactantes hospitalizados	77.5	75.5	79.5	73.4	81.6
IV. E. tuberculosos	75.8	41.4	62	55.1	66.5
V. Infecciones crónicas	75.8	48.3	75.8	62.4	75
VI. E. hospitalizados	57.1	45.7	51.4	45.7	42.6

lógicamente un aspecto contrario al de las cepas resistentes, notándose el elevado porcentaje de las cepas sensibles a la clortetraciclina y a la acromicina (97 y 94.2 respectivamente) en los niños del medio rural.

Eritromicina, novoviocina y oleandomicina. El número de cepas estudiado es lo suficientemente pequeño para llegar a alguna conclusión.

Determinación del tipo de fago. Gracias a la colaboración del Dr. Knight, nos fué posible hacer la determinación del tipo de fago correspondiente a 86 de las cepas aisladas. Además, con cada una de estas cepas se practicó la reacción de la coagulasa.

En el cuadro N° 6 se hace la distribución por grupos, de los fagos encontrados.

CUADRO N° 6

Clasificación de los Fagos de
cada grupo

Grupos	Fagos				
	0	I	II	III	Sin iden- ficar
I. Escolares del medio rural	15	1	15	4	9
II. Consulta externa					
III. Lactantes hospitalizados				5	1
IV. E. Tuberculosos	4	1	2	6	2
V. Infecciones crónicas	5		4	4	
VI. Enfermos hospitalizados		1	4	4	
Total	24	3	25	23	12

Los tipos encontrados en mayor número fueron O, II y III. Mientras que los dos primeros se repartían entre los enfermos hospitalizados y no hospitalizados, los fagos del grupo III se encontraron en su gran mayoría, 82.6%, en los enfermos internados en el Hospital.

Los resultados de las pruebas de sensibilidad en las 86 cepas analizadas desde el punto de vista de su clasificación por fagos, se anotan en el cuadro N° 7.

CUADRO N° 7

LAS PRUEBAS DE SENSIBILIDAD SEGUN LOS TIPOS DE FAGOS

<i>Antibióticos</i>	<i>Fago</i> 0		<i>Fago</i> I		<i>Fago</i> II		<i>Fago</i> III	
	<i>S</i>	<i>R</i>	<i>S</i>	<i>R</i>	<i>S</i>	<i>R</i>	<i>S</i>	<i>R</i>
Penicilina	16	8	2	1	12	15	6	15
Estreptomina	9	15		3	1	26		21
Cloranfenicol	17	7	1	2	13	14	11	10
Tetraciclina	21	3	2	1	20	7	19	2
Eritromicina	23	1	3	2	26	1	21	
Total	86	34	8	7	72	63	57	48

Es de hacerse notar que el total de cepas sensibles a todos los antibióticos en el tipo O, es mucho mayor que el de las cepas resistentes, 86 por 34, respectivamente. Por otra parte el total de cepas resistentes a la estreptomina en todos los tipos de fagos es muy superior al de

CUADRO N° 8

LA REACCION DE LA COAGULASA EN LOS DIFERENTES GRUPOS

<i>Grupos</i>	<i>Coagulasa positivos</i>	<i>Coagulasa negativos</i>
I. Escolares del medio rural	25	19
II. Consulta externa		
III. Lactantes hospitalizados	6	0
IV. E. tuberculosos	11	4
V. Infecciones crónicas	13	0
VI. Enfermos hospitalizados	9	0
Total	64	23

las cepas sensibles, 65 de las primeras por sólo 10 de las segundas. En cambio para la tetraciclina y la eritromicina las proporciones se invierten: solamente 13 cepas resistentes a la primera contra 62 sensibles, y únicamente 4 resistentes a la segunda contra 73 sensibles.

R. de la coagulasa. En el cuadro N° 8 se hace la distribución por grupos de los resultados obtenidos con la reacción de la coagulasa.

Es de notarse la gran proporción de reacciones positivas en los enfermos internados en el Hospital, 39, contra solamente 4 negativos. En los niños del medio rural la diferencia es mucho menos notable.

La relación entre las pruebas de sensibilidad y la reacción de coagulasa, se muestra en el cuadro N° 9.

En las cepas coagulasa positiva, los factores sensibilidad y resistencia se distribuyen según el antibiótico de que se trate sin predominio absoluto en las cifras totales de uno sobre otro.

CUADRO N° 9

LAS PRUEBAS DE SENSIBILIDAD A LOS ANTIBIOTICOS
Y LA RELACION DE LA COAGULASA

<i>Antibióticos</i>	<i>Coagulasa positivos</i>		<i>Coagulasa negativos</i>	
	<i>S</i>	<i>R</i>	<i>S</i>	<i>R</i>
Penicilina	36.5	63.5	91.6	8.4
Estreptomina	4.7	95.3	37.5	62.5
Cloranfenicol	47.6	52.4	87.5	12.5
Tetraciclinas	82.4	17.6	82.6	17.4
Eritromicina	98.5	1.5	91.6	8.4

En las cepas coagulasa negativa, excepción hecha de la estreptomina, se observa un predominio absoluto de las cepas sensibles sobre las cepas resistentes.

Comentarios. El problema que representa entre nosotros la resistencia creciente del micrococcus pyogenes a la mayoría de los antibióticos es el mismo que ha sido descrito en todos los lugares en donde se le estudia. Existen suficientes hechos para pensar que es la utilización creciente de esas drogas la causa que lo está determinando. Knight y Hozer³¹ pudieron comparar la sensibilidad de 55 cepas aisladas de 1932 a 1948 en el Post-Graduate Hospital de New York, con la sensibilidad de 516 cepas aisladas de 1953 a 1954 en el Bellevue Hospital de la misma ciudad. En las primeras el porcentaje de cepas resistentes fué de 7 mientras que en los

segundos fué de 72. Todavía se debe agregar que la mayoría de cepas resistentes del primer grupo fueron obtenidas cuando la utilización de la penicilina era ya amplia.

Finland³⁷ y Dowling,³⁸ han reportado los mayores porcentajes de cepas resistentes aisladas en enfermos hospitalizados, 73 y 88 respectivamente, en Hospitales de Boston y de Chicago.

Es muy probable que el equilibrio actual entre cepas resistentes y cepas sensibles se deba a la supresión de estas últimas bajo la acción de los antibióticos, lo que automáticamente conduce a la predominancia actual de las cepas resistentes. Efectivamente Finland, Frank y Wilcox³² insisten en que no fué sino hasta después de 1946 cuando la penicilina pudo ser adquirida con facilidad y a precios bajos, cuando se observó el fenómeno de resistencia a esta droga en grados muy elevados. Por otra parte se admite hoy^{33 + 36} que solamente las cepas naturalmente resistentes a la penicilina producen penicilinasas, en tanto que las cepas que han adquirido su resistencia por contacto con el antibiótico no lo hacen, además de que la resistencia adquirida por este mecanismo es siempre transitoria.

Se explica así que en los grupos que nosotros hemos estudiado sea el de los escolares del medio rural el que ofrezca el menor porcentaje de cepas resistentes, dado que se seleccionó a los niños que nunca se había administrado penicilina, y es muy probable que tampoco ninguno de los otros antibióticos. Además es indudable que en el medio rural el empleo de estas drogas sea mucho menor. El pequeño porcentaje de cepas resistentes encontrado se explica probablemente por la existencia natural de cepas originariamente resistentes y por la adquisición de cepas urbanas resistentes a través de portadores que llegaron de la ciudad o por contacto con los mismos en las esporádicas visitas de los niños al medio urbano.

Si en la ciudad el porcentaje de cepas resistentes a la penicilina alcanza la cifra de 29% en los enfermos de la consulta externa, en el medio hospitalario alcanza cifras mucho mayores, de 65.7%. Ello se debe probablemente a la utilización tan grande que en el medio hospitalario se hace de los antibióticos, lo que determina la persistencia casi exclusiva de cepas resistentes; a la congestión de todos los servicios, y a la presencia permanente de portadores de estas cepas, representados por todo el personal de base, tópicos, enfermeras, estudiantes, médicos, etc.; la epidemiología de las infecciones estafilocócicas de de hospital es merecedora por su importancia de estudios muy cuidadosos en nuestro medio.

Como ha sido observado con anterioridad por otros autores,³⁹ en los enfermos de hospital predominan los estafilococos lisados por el bacteriófago tipo III, mientras que en los no hospitalizados predominan los otros

tipos. En cambio nosotros no comprobamos un predominio absoluto del bacteriófago tipo III en las cepas resistentes a la penicilina, ya que solamente 15 de ellas correspondieron a ese grupo y las 24 restantes fueron lisadas por los otros tipos; resultados diferentes a los nuestros han sido reportados por Rauntree,⁴⁰ William y Pippon,⁴¹ Jackson y Col.⁴² Fusillo y Col⁴³ y Vogelsang.⁴⁴ En cambio nuestros resultados son semejantes a los autores mencionados en el hecho de que solamente un número pequeño de cepas sensibles fué lisado por ese fago.

Si la positividad de la reacción de la coagulasa tiene una relación estrecha con la patogenicidad del germen como se ha pretendido,⁴⁵ es muy interesante hacer notar el gran predominio de las cepas coagulasa positivas aisladas en los enfermos internados en el hospital, en relación con las aisladas en el medio rural. Esto presupone un peligro más grande de las infecciones por *M. pyogenes* en el medio hospitalario.

De acuerdo con las mismas observaciones de Blair,⁴⁵ la mayoría de las cepas que pudieron ser clasificadas por los fagos correspondieron a las cepas con reacciones positivas a la coagulasa; sin embargo, un 20% correspondió a cepas coagulasa negativas.

Sumario. Se estudiaron los fenómenos de resistencia y sensibilidad de *M. pyogenes* aislados de escolares del medio rural, de enfermos que asistían a la consulta externa del Hospital Civil de Guadalajara, y de varios grupos de pacientes internados en esa Institución: lactantes, tuberculosos, con infecciones crónicas y con diagnósticos muy diversos, frente a la penicilina, estreptomycin, clortetraciclina, oxitetraciclina, tetraciclina obtenida de la clortetraciclina, tetraciclina obtenida de la oxitetraciclina, tetraciclina obtenida por fermentación y cloranfenicol. La técnica utilizada fué la de tubos en serie con dilución al doble. En 86 cepas se hicieron la clasificación por fagos y las pruebas de la coagulasa. Se determinó la relación que existe entre tipos de bacteriófagos y sensibilidad a los antibióticos y los resultados de la prueba de la coagulasa en relación con la sensibilidad a las mismas drogas. Se hacen comentarios sobre los resultados obtenidos.

REFERENCIAS

1. Abraham, F. P. et al. Further observations on penicillin. *Lancet* 2:177-189, 1941.
2. Ramelkamp, C. H. and Mazon, T. Resistance of *Staphylococcus aureus* to action of penicillin. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.* 51:386, 389, 1942.
3. Rantz, L. A.; and Kirby, W. M. Action of penicillin on *staphylococcus* in vitro. *J. Immunol.* 48:335, 343, 1944.
4. Selbie, F. R., et al. Bacteriological aspects of penicillin therapy. *J. Path. and Bact.* 57:47-58, 1945.

5. *Gallardo, E.* Sensitivity of bacteria from infected wounds to penicillin. II. Results in one hundred and twelve cases. *War Med.* 7:100, 103, 1945.
6. *Bondi, A., and Dietz, C. C.* Penicillin resistant staphylococci. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.* 60:55, 58, 1945.
7. *Bondi, A., Jr. and Dietz A. A.* Relationship of penicillinase to action of penicillin. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.* 56:135, 137, 1944.
8. *Plough, H. H.* Penicillin resistance of *Staphylococcus aureus* and its clinical implications. *Am. J. Clin. Path* 15:446-457, 1946.
9. *Barber, M.* Coagulase positive staphylococci resistant to penicillin. *J. Path. and Bact.* 59:373, 384, 1947.
10. *Barber, M.* Staphylococcal infection due to penicillin-resistant. *Strains. Brit. Med. Jour.* 2:863, 865, 1947.
11. *Barber, M. and Roswadowska-Dowsenko, M.* Infection by penicillin resistant staphylococci. *Lancet* 2:641, 644, 1948.
12. *Barber, M. and Whitehead, J. E. M.* Bacteriophage types in penicillin resistant staphylococcal infection. *Brit. J. M.* 2:565, 569, 1949.
13. *Barber, M., Hayhos, F. G. J. and Whitehead, J. E. M.* Penicillin resistant staphylococcal infections in maternity hospital. *Lancet.* 2:1120, 1125, 1949.
14. *Finland, M.* Changing patterns of resistance of certain common pathogenic bacteria to antimicrobial agents. *New England. J. Med.* 252:570-580, 1955.
15. *Needham, C. M., and Nichols, D. R.* Recent changes in sensitivity of micrococcus pyogenes to various antibiotic agents. *J. Lab. Clin. Med.* 41:150, 153, 1953.
16. *Altemeier, W. A. et al.* Critical reevaluation of antibiotic therapy in surgery. *J. A. M. A.* 157:305-309, 1955.
17. *Wilson, R., and Cokcroft, W. H.* Problem of penicillin resistant staphylococcal infection. *Canad. M. A. J.* 66:548-551, 1952.
18. *Saint-Martin, M. Sona S., Desjardins, S. and Frappier A.* Studies on pathogenic staphylococcal infections. II. Incidence of penicillin-resistant strains in young healthy carriers and clinical infections treated and non treated with penicillin. *Canad. J. Public Health* 45:202-207, 1954.
19. *North, E. A., and Christie, R.* Observations on sensitivity of staphylococci to penicillin. *M. J. Australia* 2:44-46, 1945.
20. *Rawntree, P. M., and Thomson, E. P.* Incidence of penicillin resistant and streptomycin-resistant staphylococci in hospital. *Lancet* 2:501-504, 1949.
21. *Rawntree, P. M., Barbour, R. G. H., and Thomson, E. F.* Incidence of penicillin-resistant and streptomycin resistant staphylococci in hospital. *Lancet* 1:435-436, 1951.
22. *Vogelsang, T. M.* Incidence of penicillin-resistant pathogenic staphylococci isolated from upper respiratory tract of young healthy persons. *Acta path. et microbiol. Scandinav.* 29:363, 367, 1951.
23. *Serck Hanssen, F.* Penicillin-resistant staphylococci in hospital's environment and in acute puerperal mastitis. *Acta Chir. Scandinav.* 104:236-243, 1952.
24. *Vogelsang, T. M.* Staphylococcal studies in hospital staffs. II penicillin resistant studies. *Acta path. et microbiol. Scandinav* 33:301-311, 1953.
25. *Laurell, G., and Wallmard, G.* Studies on staphylococcus aureus pyogenes in children hospital. III. Results in phage-typing and test for penicillin resistance of 2474 strains isolated from patients and staff. *Acta path. et microbiol Scandinav.* 32:438-447, 1953.
26. *Eriksen, K. R.* Nosocomial infections with staphylococci resistant to penicillin and other antibiotics. *Ugeskef. Laeger* 114:1607-1613, 1952.
27. *Chabert, Y., and Terrial, G.* Evolution actuelle des types de resistance aux antibiotiques chez les staphylocoques pathogenes. *Am. Inst. Pasteur* 83:499-505, 1952.
28. *Chabert, Y., Terrial G., and Schutzenberge M. P.* Evolution de la sensibilite aux antibiotiques des germenes isolees chez les malades de ville de 1949 a 1952. *Ann. Inst. Pasteur* 84:952, 1953.
29. *Gupta, S. P., and Chakravati, R. N.* Determination of bacterial sensitivity to common antibiotics. *Indian J. M. Research* 42:159-164, 1954.

30. *Valenzuela, P. E., y Vaccaro, H.* Sensibilidad de 688 cepas de micrococcus pyogenes (Staphylococcus) a cinco antibióticos. Rev. Med. de Chile. 82:356-361, 1954.
31. *Night, V. and Holzer, A. P.* Studies in staphylococci from hospital patients predominance of strains of group III phage patterns which are resistant to multiple antibiotics. J. Clin. invest. 33:1190-1198, 1954.
32. *Finland, M., Frank, P. F. and Wilcox, C.* In vitro-susceptibility of pathogenic staphylococci to seven antibiotics (penicillin, aureomycin and chloromycetin): with note on changing resistance of staphylococci to penicillin. Am. J. Clin. Path. 20:325-334, 1950.
33. *Spink, W. W.* Staphylococcal infections and problem of antibiotic-resistant staphylococci. Arch. Int. Med. 94:167, 196, 1954.
34. *Spink, W. W. and Ferris, V.* Penicillin-resistant staphylococci: Mechanisms involved in development of resistance. J. Clin. Investigation 26:379-393, 1947.
35. *Todd, E. W., Turener, G. S., and Drevi, L. G. W.* Temporary character of "fastness" of staphylococci to penicillin. Brit. M. J. 1:111-113, 1945.
36. *Szybalski, W.* "Natural and artificial" penicillin-resistance in staphylococci (micrococcus pyogenes var. aureus). Antibiotics Chemother. 3:915-918, 1956.
37. *Finland, M. and Haight, T. H.* Antibiotic resistance of pathogenic staphylococci; study of five hundred strains isolated at Boston City hospital from October, 1951 to February, 1952. A. M. Arch. Inter. Med. 91:143-58, 1953.
38. *Dowling, H. W., Lepper, M. H. and Jackson, G. G.* Observations on the epidemiological spread of antibiotic-resistant staphylococci, with measurements of the changes in sensitivity to penicillin and Aureomycin. Amer. J. Publ. Health 43:860, 68, 1953.
39. *Knights, V. and Collins, H. S.* A current view on the problem of drug resistant staphylococci and staphylococcal infection. Bull. of the New York Academy of Med. vol. 31:549-568, August, 1955.
40. *Rawntree, P. M.* Bacteriophage typing of strains of staphylococci isolated in Australia, Lancet 1:514,16, 1953.
41. *Williams R. E. O. and Pippon, J. E.* Bacteriophage typing of Strains of Staphylococcus aureus from various sources. Lancet 1:510-514, 1953.
42. *Jackson, G. G. Dowling, H. F. and Lepper, M. H.* Bacteriophage typing of staphylococci, epidemiologic studies among patients, household contacts and hospital personnel, J. Lab. Clin. Med. 44:29-40, 1954.
43. *Fusillo, M. H., Roerig, R. N. and Ernst, K. F.* Phage typing the antibiotic-resistant staphylococci; incidence and phage type relationship of antibiotic resistant staphylococci among hospital and non-hospital groups, Antibiotics Chemother. 4:1202-1209, 1954.
44. *Vogelsang, T. M.* Staphylococcal studies in hospital staffs; bacteriophage typing acta path microbial. Scand. 33:455-448, 1953.
45. *Blair, J. E.* Epidemiological implications of staphylococcal phage typing. Annals of the New York Academy of Sciences. Vol. 65:152, 160, August, 1955.

“EL PROBLEMA DE LA RESISTENCIA BACTERIANA
A LOS ANTIBIOTICOS”

COMENTARIO AL TRABAJO DEL DR. FRANCISCO RUIZ SANCHEZ

DR. ANTONIO GONZÁLEZ OCHOA

EL consensus de los participantes al Symposium Internacional sobre antibióticos, que tuvo lugar en Nueva York en noviembre de 1954,¹ consideró que de los tres problemas existentes en esa época en relación con los antibióticos, o sea el de sinergismo, el de antagonismo, el de resistencia en cepas anteriormente sensibles, y el de la aparición de virulencia en microorganismos originalmente no patógenos, era el problema de la creciente aparición de cepas resistentes, y en particular de *Micrococcus Pyogenes* var. *aureus* (Staphilococcus), el de mayor importancia. El mismo criterio privó en la reunión de la “American Medical Association” de junio de 1955² y en la de junio de 1956,³ por lo tanto el tema escogido por el Dr. Ruiz Sánchez, ampliamente conocido por sus aportaciones originales en antibioterapia, difícilmente podía ser mejor escogido.

Era de suponerse que el problema de la existencia de cepas de *M. Pyogenes* resistentes a los antibióticos, observado en los más diversos países, no escaparía a nuestro medio, ya que es posible elevar a la categoría de ley el fenómeno de que “si un antibiótico originalmente eficaz contra *M. Pyogenes* se pone de moda, al cabo de unos meses se advierte un aumento gradual de cepas resistentes”, de manera que se calcula que al cabo de seis meses de su empleo masivo la mayoría de las cepas adquirirán esa resistencia; sin embargo no existía ninguna exploración sistematizada al

respecto que señalara concretamente el problema entre nosotros y que pusiera de manifiesto la igualdad o la discrepancia de la situación con lo que acontece en otras latitudes.

Los hechos que pone de manifiesto la experimentación tan bien conducida del Dr. Ruiz Sánchez, acerca de la resistencia de *M. Pyogenes* en Guadalajara, son que el problema existe en nuestro medio prácticamente con las mismas peculiaridades que en otros países, ya que confrontando los aspectos señalados en el trabajo, con lo que acontece en los EE. UU., se ve en términos generales que el aumento de cepas resistentes corre paralelo con el uso de los diversos antibióticos, si bien hay aspectos diferenciales que vale la pena señalar: 1º las cifras encontradas en enfermos hospitalizados de algunas instituciones de los EE. UU. acusan porcentos de 85 para la penicilina y de 92 para la clortetraciclina⁴ y esto para ejemplificar únicamente con dos antibióticos, cifras francamente mayores que las encontradas en Guadalajara que son de 66 y 43 por ciento para los respectivos antibióticos, lo que lógicamente era de esperarse debido a un empleo menor de antibióticos en nuestros hospitales con relación a los EE. UU. 2º Uno de los méritos más salientes en la exploración que comentamos es el haber tomado, además de enfermos hospitalizados adultos y niños y de sujetos de consulta externa, un grupo de escolares de pequeñas comunidades cercanas a Guadalajara que no habían recibido antibióticos, y en los que se encuentra lógicamente una menor incidencia de cepas resistentes comparativamente a los otros grupos, si bien el lote de escolares acusa porcentos de 12 para la penicilina, 16 para la estreptomycinina y cifras muy variables para las diversas tetraciclinas, las que van de 3 por ciento para clortetraciclina a 22 por ciento para la oxitetraciclina; este aspecto, muy interesante desde el punto de vista sanitario, pone de manifiesto la significación de la transmisión de cepas resistentes a individuos vírgenes de contacto directo con antibióticos, más bien que la existencia de cepas originalmente resistentes, como lo supone el autor, puesto que las exploraciones realizadas en comunidades aisladas donde no se han empleado sino escasamente los antibióticos, como Kuala Lumpur,⁵ señalan, aún en enfermos hospitalizados, cifras de 5 por ciento de cepas resistentes a la penicilina.

Los demás aspectos de la exploración han sido juiciosamente señalados por el autor, y solamente quiero referirme a la incógnita por él planteada en tratándose de la resistencia de cepas a la penicilina y a la estreptomycinina, al decir que "no está muy claro porque la frecuencia de la cepas resistentes en el grupo de enfermos hospitalizados sea mayor que en el de pacientes con infecciones crónicas, ya que éstos se encuentran dis-

tribuidos irregularmente en las salas de cirugía de las que en parte fueron tomadas las cepas que integran el grupo anterior". Nosotros proponemos una explicación, y ésta consiste en que posiblemente se deba a un defecto en el diseño de los grupos, ya que entre el grupo de sujetos considerados como enfermos hospitalizados, de más de 8 días de internamiento, y el grupo de enfermos considerado como pacientes con infecciones crónicas, no hay diferencia fundamental por lo que respecta a las condiciones de penetración de cepas resistentes procedentes de los contactos hospitalarios, sean los enfermos mismos, sea el personal que les atiende, y si bien no conocemos datos en relación al tiempo de exposición mínimo con individuos portadores de cepas resistentes para que se verifique el contagio, el haber tomado, para constituir a ese grupo, a individuos que tenían más de 8 días de internados, hace suponer que caen prácticamente en la situación del paciente crónico: el que consideremos un error en ese diseño de grupos, que de ninguna manera constituye un demérito para el aspecto medular del trabajo, creemos tendría apoyo, además de las razones expuestas, en que aplicando a dichas cifras la prueba de la curva normal ésta acusa una diferencia no significativa, o sea que la desviación entre sigma de la diferencia no llega a 2 sino que es de 1.22

Desviación 10.5 por ciento

($\frac{10.5}{8.6} = 1.22$) lo que muestra que puede ser

Sigma de la diferencia 8.6

debido a la acción del azar, o sea que los casos que constituyen ambos grupos son semejantes.

¿Qué más se podría comentar acerca del trabajo de Ruiz Sánchez, por lo que se refiere exclusivamente a su contenido, sin caer en repeticiones, cuando el autor agota el tema? Serían, pues, algunas reflexiones parafrásicas la que valdría la pena de discutir, como son: el por qué de la aparición de tal resistencia?; ¿cuál es la significación práctica de tal resistencia?; ¿qué sería posible hacer para evitar esa resistencia?

Tratando de ser lo más concretos al comentar cada una de esas incógnitas es posible considerar que la primera, o la de el porqué de la aparición de la resistencia, nos llevaría al terreno de la especulación filosófica y se caería en el "impasse" de la lucha de los organismos por la existencia. En la segunda, o sea la de cuál es la significación real de tal resistencia, existen multitud de aspectos prácticos de trascendental importancia; es posible decir en principio que el hecho, incontrovertible en sí, ha sido exagerado en muchos de sus aspectos y mal interpretado en otros, y permítaseme aprovechar este comentario para llamar la atención sobre dos errores corrientes actuales, uno que podríamos considerar como vulgar falta

de conocimiento, que no tiene fundamento alguno y el otro que tiene visos de ser una expresión de alto cientifismo; el primero se refiere a que cuando un padecimiento infeccioso X no cede con la antibioterapia se le califica como debido a una cepa que adquirió resistencia, con frecuencia se habla de sífilis resistente a la penicilina, de gonorreas que no curan a pesar de haber empleado todos los antibióticos, cuando se sabe concretamente que no hay cepas de treponemas, ni prácticamente de gonococo, que adquieren resistencia, otros son los factores que explican la no curación, pero en tratándose de los supuestos gonococos resistentes el caso se debe generalmente a las uretritis por P.P.L.O. (pleuro-pneumoniae-like-organisms) de las que se ha venido ocupando el Dr. Varela en nuestro medio, y este ejemplo sobre los errores de diagnóstico puede hacerse extensivo a múltiples entidades clínicas; se comprende que es más fácil considerar que el germen de un proceso infeccioso se hizo resistente, que establecer un diagnóstico correcto. El segundo error que calificamos como expresión de pseudocientifismo consiste en la tendencia tan generalizada de pedir al laboratorista investigue la sensibilidad a los antibióticos aun en tratándose de bacterias probadamente patógenas, como *Salmonella typhi*, meningococos, el mismo gonococo, etc., cuando lo que importa es que ante determinado germen probablemente patógeno se consulte el espectro bacteriológico de los distintos antibióticos y se seleccione el indicado sin más búsquedas de resistencia; existen excepciones, pero éstas son precisas, y se deben a casos de *M. pyogenes*, *S. viridans*, Streptococci del grupo D, bacilos Gram negativos y *M. tuberculosis*; por otra parte, también con frecuencia, se solicita del laboratorista cultivo de contenido intestinal, de supuraciones, de exudados, de los más diversos "substrata" patológicos en una palabra, y la correspondiente exploración de la sensibilidad, por medio de los discos, a las sulfonamidas y a los antibióticos en aquel cocktail bacteriano en el que dominan los contaminantes, y ante la respuesta que éste u otro antibiótico produjo primorosas zonas de inhibición, ¿qué deducción real es posible establecer?; la inutilidad del procedimiento anterior queda largamente demostrada por el reciente suceso de que 15 cepas de *Pseudomonas* aisladas en los más prestigiados hospitales de los EE. UU. que se consideraban como resistentes a la polimixina B, después de cuidadoso estudio se comprobó que estaban contaminadas con otros microorganismos, y al ser purificadas resultaron muy sensibles al citado antibiótico.⁶ Pero volviendo al problema en sí de cuál es la significación en clínica de la resistencia en cepas de las bacterias ya mencionadas, y en concreto de *M. pyogenes* en las que sí se justifica el explorar sensibilidad?; el criterio de Finland, una de las más autorizadas voces en antibio-

terapia, señala que en un determinado enfermo la demostración de micrococci resistentes a los antibióticos, por abundantes que sean puede no tener importancia y carece de significación; pero el mismo Finland no deja de aceptar que los estudios de autopsias de diversos hospitales han demostrado el aumento de micrococci, como germen único o predominante en cultivos de sangre cardíaca o de lesiones supurativas, y además el aumento que se señala de endocarditis por esos gérmenes, de neumonía severa, de meningitis secundarias a otros gérmenes que fueron combatidos por los antibióticos, de infecciones del tracto urinario consecutivas a tratamientos con tetraciclinas y de procesos disintéricos consecutivos a intervenciones quirúrgicas con profilaxis de antibióticos, o después de trastornos intestinales sometidos a esos fármacos; en que el *Staphylococcus* queda demostrado como causa del trastorno, todo lo anterior muestra pues un real aumento de infecciones severas por *M. pyogenes* resistentes a la antibioterapia.

Finalmente, ¿qué hacer para combatir o evitar ese hecho?: aunque sin duda es exagerada la profecía de que podrá llegar el día en que el género humano será azotado por la plaga de microorganismos resistentes a los antibióticos, no será posible el descubrimiento de nuevos antibióticos todos los días, y aun por más que se descubran eso sería "el cuento de nunca acabar", ya que tan pronto como se generaliza un antibiótico aparece la resistencia; por otra parte la sugestión de que se reglamente el empleo de determinados antibióticos, como la neomicina, la que únicamente se debería usar en casos probados de infección por *M. pyogenes* resistente a los otros antibióticos, no ha sido posible realizarla por razones obvias. En vista de la tremenda complicación del problema Dowling et al. plantean recientemente que la solución debería orientarse hacia el huésped, ya que en tratándose de enfermedades infecciosas, en la actualidad, la atención sólo ha sido concentrada en el agente patógeno.

Agradezco enfáticamente a la Directiva de esta Academia la oportunidad de comentar el trabajo de Francisco Ruiz Sánchez. Por razones de estimación personal y razones de admiración científica me considero afortunado en ser el primero en darle la bienvenida a nuestra ilustre corporación; excúseme al mencionar entre las razones personales la genuina amistad desde los años de estudiantes en que fuimos compañeros de carrera, y por lo que toca a su personalidad científica, ya de todos conocida, baste hacer sólo mención de que entra a la Academia con la mejor carta de presentación, o sea la de la bibliografía del país y extranjera, particularmente la norteamericana, donde ha sido reiteradamente citado por sus trabajos sobre antibióticos.

REFERENCIAS

1. "Symposium Internacional sobre Antibióticos, 1954. Antibiotics and Chemother., 5; suplemento 1, Abril, 1955.
2. J.A.M.A., 1955, 157: N° 4 y 158: N° 3.
3. J.A.M.A., 1956, 160: N° 11.
4. *Dowling, H. F. et al.*, 1955. "Clinical Significance of Antibiotic Resistant Bacteria". J.A.M.A., 157:327, 333.
5. *Long, P. H.*, 1955. "El Problema de la Resistencia en la Terapéutica Antibiótica". Antibiotics and Chemother., 5:36, 41, Suplemento 1.
6. *Finland, M.*, 1955. "Antibiotic Resistant Micrococcic Infections". J.A.M.A. 158:188-190.