

RESISTENCIAS MICROBIANAS, VARIACIONES, CAUSAS,
MECANISMOS *

Q. B. P. L. F. BOJALIL**

ES PROBABLEMENTE cierto que el principal obstáculo del éxito de la quimioterapia, es la resistencia de los gérmenes a los agentes empleados en el tratamiento de las enfermedades infecciosas y por ello es natural que este problema figure de manera prominente en las discusiones sobre sustancias antimicrobianas, pero conviene mencionar que los factores que intervienen en la falla de los agentes quimioterapéuticos son múltiples y que el entendimiento de todos ellos más que de cualquier factor aislado es lo que conduciría a una aplicación racional de las drogas.

El tema que aquí vamos a discutir, el de la aparición de cepas microbianas resistentes, es de todas maneras un fenómeno sumamente importante, porque en muchos casos dificulta el control de las enfermedades infecciosas, además de tener otras implicaciones de carácter biológico general.

Cuando se empezaron a tratar las infecciones con medicamentos sintetizados en los laboratorios (agentes químicos) y con aquellos producidos por microorganismos (antibióticos), se llegó a pensar que las enfermedades infecciosas serían rápidamente controladas, esto sucedió en efecto en algunos casos, pero en otros la aparición de cepas resistentes, persistentes o de superinfecciones hizo fracasar los tratamientos. El desarrollo rápido de la quimioterapia de las enfermedades infecciosas ha venido aparejado con la ocurrencia cada vez más frecuente de cepas resistentes; se ha notado, por ejemplo, que los estafilococos que fueron al principio sensibles a la penicilina se han hecho resistentes, y las enfermedades producidas por estos gérmenes han llegado a ser casi intratables por este antibiótico. Las bases de estos cambios se encuentran en el parásito mismo.

Los gérmenes resistentes pueden presentarse en los siguientes casos:

* Leído en la sesión del 20 de septiembre de 1961.

** Unidad de Patología de la Facultad de Medicina (UNAM), Hospital General, México, D. F.

a) Cuando se pone en contacto por un tiempo más o menos prolongado un germen sensible con el agente específico. *In vitro* es fácil hacer resistentes a casi todos los gérmenes por este mecanismo, pero *in vivo* la frecuencia con que aparecen cepas resistentes es menor. La aparición de la resistencia en estafilococo y en *mycobacterium*, constituyen en la época actual dos de los problemas más importantes de la terapéutica médica. Por otro lado, difícilmente aparecen durante el tratamiento cepas de estreptococos resistentes a los agentes quimioterapéuticos; muchas cepas de gonococo son resistentes a las sulfonamidas; sin embargo, es difícil encontrar cepas resistentes a la penicilina o a otros antibióticos.

b) Cuando se eliminan los gérmenes sensibles y éstos son sustituidos por otros microorganismos naturalmente resistentes al antibiótico en uso. En la práctica se observa que esto es frecuente durante el tratamiento de heridas, cavidades o partes del organismo en contacto directo con el medio ambiente. Los microorganismos reemplazantes más comunes son: *Staphylococcus*, *Proteus*, *Pseudomonas Escherichia* y diversos tipos de levaduras; por ejemplo, en lugar de *Streptococcus pyogenes* sensibles a muchos agentes quimioterapéuticos que antes eran comunes en heridas y abscesos ahora se encuentran con más frecuencia gérmenes naturalmente resistentes como algunos de los mencionados. Es también común observar que la frecuencia con que se aísla *Candida* (monilias) de las cavidades es mayor en individuos tratados con antibióticos de amplio espectro, que en aquellos que no han recibido tratamiento alguno.

c) En otros casos los agentes antimicrobianos no actúan sobre los microorganismos que no se reproducen a pesar de que éstos continúan siendo sensibles; no se trata entonces de un caso de resistencia. A este fenómeno se le conoce como persistencia. En los procesos infecciosos, especialmente aquellos de tipo crónico, es difícil eliminar todos los microorganismos infectantes; estos microorganismos que persisten, a pesar de lo intenso de la quimioterapia, tienen una baja capacidad metabólica, no se reproducen de manera normal, los agentes quimioterapéuticos no tienen actividad sobre estos gérmenes, una vez suprimido el tratamiento pueden volver a reproducirse y provocar así recaídas; sin embargo, continuarán siendo sensibles a los agentes que se usaron para el tratamiento.

TEORÍA PARA EXPLICAR LA APARICIÓN DE RESISTENCIA

Hemos mencionado que la resistencia es un fenómeno biológico general y que se presenta cuando se pone en contacto un microorganismo con un agente antimicrobiano. Para explicar la aparición de cepas resistentes se han propuesto muchas teorías, algunas de las cuales mencionaremos aquí:

a) *Mutación espontánea y selección.* Las poblaciones microbianas contienen algunos individuos que son menos sensibles a las drogas que el resto de la población (*mutantes espontáneos*), de tal manera que cuando se ponen en con-

tacto con los agentes antimicrobianos los organismos sensibles son eliminados, permitiéndose así la reproducción de los individuos resistentes; los agentes antimicrobianos han actuado sólo como agentes selectores de mutantes resistentes. Esta teoría ha recibido amplio apoyo experimental y es la más aceptada.

b) *Adaptación*. Este mecanismo postula la posibilidad de que la droga no actúe como simple agente selector, sino como estimulante en el desarrollo de la resistencia de toda la población microbiana. No se conocen *in vivo* ejemplos claros de este mecanismo.

c) *Transformación, transducción*. Se ha demostrado que algunos mecanismos genéticos son capaces de transferir la resistencia de unas bacterias a otras, pero se desconoce en realidad la importancia de estos mecanismos en la aparición de cepas resistentes *in vivo*.

d) Algunas bacterias, como los estafilococos, producen una enzima, la penicilinas, capaz de descomponer la penicilina. Un gran número de cepas de estafilococo son resistentes a la penicilina debido a que producen esta enzima.

TIPOS DE RESISTENCIA

El grado de resistencia que adquirirán algunas bacterias dependerá en todo caso del antibiótico en uso.

Para que una cepa se haga resistente a la penicilina es generalmente necesario incrementar de manera sucesiva las concentraciones de la droga. Es decir que la resistencia se desarrolle de manera gradual, esto es lo que se conoce como resistencia tipo penicilina y es presentada también por la oxyteraciclina, la clortetraciclina y el cloramfenicol.

La aparición súbita de la resistencia es referida como resistencia tipo estreptomycin; se presenta también en la isoniacida. La facilidad con que algunas bacterias adquieren resistencia a la estreptomycin no es igualada en todo el campo de la quimioterapia; el desarrollo de la resistencia a este agente es bastante complicado, ya que puede desarrollarse gradualmente, pero a menudo los cambios pueden ocurrir en un solo paso.

MODIFICACIONES DE LA RESISTENCIA EN LA BIOLOGÍA DE LOS GÉRMENES

Cuando las cepas se hacen resistentes a los agentes quimioterapéuticos, se provocan en algunos casos variaciones notables; tal es el caso del bacilo tuberculoso, que pierde parte de su capacidad invasiva cuando se hace resistente a la isoniacida, este mismo fenómeno no se presenta con estreptomycin.

En el caso de los estafilococos virulentos de origen humano, las cepas resistentes pueden sufrir cambios en la producción de coagulasa independientemente de la droga y del grado de resistencia. También se observan cambios diversos en

la apariencia microscópica y cultural, así como en la producción de pigmento, nótese lo difícil que sería identificar un estafilococo que ha perdido su pigmento y su capacidad para producir coagulasa, con las pruebas usuales en los laboratorios.

Se ha logrado producir *in vitro* colonias de estafilococos grandes y pigmentados, resistentes a los antibióticos que cambiaron el tipo fágico de I a II, a grupo III. Esto está de acuerdo con la observación clínica.

Además de los cambios mencionados, se ha dicho que las cepas resistentes pueden aumentar su patogenicidad, este hecho no parece ser lógico, pues cuando la resistencia aparece y trae aparejados cambios en la virulencia ésta por lo general disminuye. La explicación podría entonces encontrarse en los antagonismos microbianos más que en un aumento real de la patogenicidad. Así se ha demostrado cuando se pone la cepa "80/81" en presencia de cualquier otra, al cabo de poco tiempo sólo se encuentra el tipo mencionado, sugiriendo con esto que se trata de una cepa antagónica contra otros tipos de estafilococos, esto es sumamente importante en epidemiología, pues la cepa "80/81" es muy invasiva y posee gran poder de transmisibilidad, a tal grado que se le conoce con el nombre de cepa epidémica.

IMPORTANCIA DE LAS PRUEBAS DE SENSIBILIDAD

Las pruebas de sensibilidad a los agentes quimioterapéuticos son de gran ayuda en encuestas epidemiológicas, lo que permite saber las variaciones de los gérmenes en los hospitales o comunidades y ayuda a fijar normas en el manejo de los agentes antimicrobianos. En el caso de estafilococos estas pruebas son útiles y necesarias.

La eliminación rápida de los gérmenes, o la detención de la multiplicación de los organismos por un tratamiento pronto y con dosificación adecuada, evitará en muchos casos la aparición de la resistencia. La terapia combinada ofrece también perspectivas tanto en el tratamiento de casos individuales como para evitar el desarrollo de la resistencia.