

ALGUNOS PROBLEMAS POR EL USO DE ANTIBIOTICOS EN PACIENTES INFECCIOSOS HOSPITALIZADOS¹

DR. LÁZARO BENAVIDES²

Tomando en consideración el gran incremento actual de las actividades hospitalarias por parte de la profesión médica mexicana, se consideró conveniente presentar y comentar algunos aspectos relacionados con el uso de antibióticos en los hospitales. Se seleccionaron dos temas generales: aprovechamiento del material clínico hospitalario para realizar un estudio de investigación clínica, a saber, el empleo de antibióticos en el manejo de la fiebre tifoidea; y la aparición de nuevos patrones clínicos y bacteriológicos, como resultado del uso extenso de antibióticos. La observación de niños hospitalizados por fiebre tifoidea aguda, no complicada, se hizo durante varios años bajo el manejo de diferentes esquemas terapéuticos, a base de tetraciclina, cloramfenicol y synematina B. Se encontró que el antibiótico de elección desde entonces y hasta la fecha es el cloramfenicol a dosis, para niños, de 100 mgrs. por kgr. de peso y por día durante 12 días. Este régimen acorta la enfermedad, disminuye en número de recaídas y de portadores y por último abrevia la estancia hospitalaria de los pacientes. La instalación de infecciones agregadas a la originalmente tratada en enfermos que reciben antibioterapia es un hecho conocido. El punto de partida de tales infecciones es la alteración de floras en cavidad oral, faringe, vías respiratorias, vías digestivas, y aparato urinario. Entre más profundos son los cambios, más se alteran los mecanismos homeostáticos y mayor es la posibilidad de que impere algún patógeno potencial. Existen, por otro lado, factores propios del huésped que aumentan la susceptibilidad especial a estos procesos agregados, como enfermedades crónicas, debilitantes como la leucemia y edades extremas. Estas circunstancias han favorecido la aparición en los medios hospitalarios, de un número proporcionalmente mayor al observado en la era preantibiótica, de procesos generalizados (septicemias) o localizados (meningitis, empiemas), severos o benignos, por gérmenes como el estafilococo, gram negativos, hongos, virus; o bien han hecho ver variaciones en la sensibilidad de los agentes causales a los antibióticos empleados para combatirlos. Las observaciones que se ofrecen como ejemplos procuran hacer ver la necesidad que el médico tiene de valorar más críticamente el uso de los antibióticos en hospitales. (Gac. Méd. Méx. 97: 1418, 1967).

EL PREDOMINIO de las enfermedades infecciosas sobre otros padecimientos como causas de altas cifras de mor-

bilidad, mortalidad y letalidad en los niños mexicanos, se explica por las condiciones en que vivimos: sociales, económicas, sanitarias, culturales, demográficas y nutricionales; simplemente por procesos gastrointestinales y respi-

¹ Trabajo presentado en la sesión ordinaria del 14 de junio de 1967.

² Académico numerario. Hospital Infantil de México.

ratorios, en el capítulo de mortalidad infantil, sufrimos alrededor de 100,000 fallecimientos anuales, y todavía más, entre las primeras causas de muerte en la infancia, doce corresponden a enfermedades transmisibles. En el Hospital Infantil de México observamos un reflejo de esta situación: la quinta parte de las camas recibe exclusivamente pacientes con tales problemas; pero muchas otras más de las consideradas para casos médicos, albergan continuamente un alto número de pacientes infecciosos, bien sea procedentes del exterior o quizá transformados en tales dentro de la Institución.¹

Frente a este panorama de patología preponderante, el médico y desde luego el pediatra, recibieron con marcada alegría uno tras otro los primeros antibióticos que fueron ofreciéndoseles, creyendo al principio ingenuamente en la solución integral y definitiva del problema, para un futuro cercano. Es innegable que la aparición de estos agentes antimicrobianos constituye uno de los más grandes adelantos de la medicina moderna, pero el tiempo ha venido a mostrar que el uso tan amplio hecho con ellos también ha traído como consecuencia cambios profundos en el número y tipo de las infecciones que ahora se observan; la administración en un paciente infeccioso de cualquier antibiótico específicamente indicado, además de eliminar los organismos causales produce serias modificaciones en la composición de la población bacteriana normal de ciertos tejidos y órganos; estas alteraciones frecuentemente no determinan consecuencias clínicas des-

favorables, pero en ocasiones provocan la imposición de otra seria infección, diferente a la inicial tratada.³ El problema se agrava más, cuando el agente sobrepuesto es resistente a toda terapéutica. El estafilococo y algunos gérmenes gram negativos son patógenos ampliamente estudiados al respecto.

Al margen de estos comentarios generales, es necesario, por su importancia actual en nuestro medio, señalar otros puntos. En primer lugar hemos de considerar la amplia red hospitalaria que en forma sostenida y continua se ha construido en el país; por lo tanto, el ejercicio médico institucional va obligando al médico a manejar cada día más, no al paciente aislado e individual, sino a grupos humanos. Estas situaciones deben ya irlo preparando a pensar en su papel frente a la patología de masas estudiadas como población interna y/o externa, y en el aprovechamiento ético y amplia que ha de hacer del hospital moderno como centro de estudio, investigación, enseñanza y servicio asistencial. En relación al tema que nos ocupa, el médico tiene la oportunidad de observar los casos, estudiar las modalidades clínicas, planear cuidadosamente tratamientos apropiados o específicos y colaborar al progreso de la medicina.

En segundo lugar, debemos aceptar que además de hacerlo a conciencia, los médicos actuamos a veces en el campo de la terapéutica, también con superficialidad e ignorancia; y así ante cualquier cuadro febril procedemos sin base etiológica o racional a prescribir antibióticos, por desgracia, peor aún, a

dosis equivocadas, por mala vía de administración, durante períodos innecesarios y hasta con pésimas combinaciones. No es de extrañarnos que sea tan elevada la carga al presupuesto de cualquier hospital por este concepto y tan alto el precio del elemento iatrogénico en la patología infecciosa,^{3, 4} si nos percatamos de encuestas revelando cifras de 50 a 90% de prescripciones inadecuadas así como la tendencia a medicación profiláctica más generosa, cuando no interviene el costo personal como factor determinante de la receta.

La confluencia de estas cuatro circunstancias señaladas: predominio de patología infecciosa, disponibilidad cada día mayor de múltiples antibióticos, actividad médica preferentemente hospitalaria y, por último, posible ligereza profesional, me hizo considerar conveniente la presentación de algunos aspectos relacionados con el uso de antibióticos en los hospitales, entre los numerosos que pueden discutirse al respecto. En concreto se seleccionaron dos temas: aprovechamiento del material clínico hospitalizado para definir una terapéutica específica y el problema de las modificaciones de patrones clínicos y bacteriológicos, resultantes del empleo de antibióticos.

1. *Fiebre tifoidea: definición de su terapéutica específica*

Aun cuando en la actualidad esta enfermedad no asuma la importancia de años previos, la hemos escogido para precisar la investigación de la especificidad de un tratamiento, definido tras varios años de observaciones.

Todavía en la década anterior era frecuente contar con varios casos hospitalizados simultáneamente; nos preocupaba su larga estancia, el fracaso de la terapéutica a pesar del uso de cloramfenicol, el problema de los portadores remanentes y el alto costo de la atención institucional. Los estudios *in vitro* de la sensibilidad de la *S. typhosa* a la penicilina, estreptomycin, neomicina, tetraciclina, cloramfenicol, synnematina B, etc., así como observaciones preliminares,^{5, 7} nos obligaron a planear un programa de estudio preciso, empleando en la clínica tetraciclina, cloramfenicol y synnematina B; la bibliografía médica nos ayudó a descartar las demás drogas. Fue así como limitándonos a estudiar la fiebre tifoidea aguda, no complicada, resolvimos comparar los resultados en tres grupos de niños, recibiendo:

Cloramfenicol,	50 mg. kg./d - 12 días
Tetraciclina,	50 mg. kg./d - 12 días
Synnematina B.	80,000 U kg./d - 12 días

con un grupo control manejado sólo con medidas generales de sostén. El diagnóstico de tifoidea se confirmó por el aislamiento de la *S. typhosa* en sangre y/o heces, complementado por la reacción de Widal y biometría hemática.

El conjunto quedó integrado por 113 pacientes distribuidos así:

28 casos tratados con tetraciclina,
25 casos tratados con cloramfenicol,
22 casos tratados con synnematina B. y
38 casos testigos.

Los resultados se presentan en las siguientes tablas y figuras:

TABLA 1

RELACION DEL TIEMPO DE EVOLUCION AL INGRESO Y EL TRATAMIENTO CON LA DURACION DE LA FIEBRE, SEGUN ANTIBIOTICO EMPLEADO

Semanas de evolución al ingreso	Desaparición de la fiebre						
	En días de evolución				A partir del tratamiento		
	Control	Tetraciclina	Cloramfenicol	Synnematina	Tetraciclina	Cloramfenicol	Synnematina
I	17	23	21.3	20.2	12.8	9.3	11
II	23.3	28.9	23.1	22.3	14.4	9.2	9.4
III	27	39.5	31.8	29.5	22	12.1	7
IV	38			31			5
V	49		58			24	
Promedio general de fiebre	27.4	28.4	26.2	23.7	14.6	10.6	9.1
Número de casos	38	28	25	22			

Tabla 1. Duración de la fiebre y evolución clínica.

Figuras 1 y 2. Duración de hemocultivos y coprocultivos positivos.

Tabla 2. Recaídas, presencia de portadores, letalidad.

Los datos que nos ofrecen los cuadros y gráficas anteriores son muy significativos: a las dosis señaladas, ni la tetra-

ciclina ni el cloramfenicol ofrecieron garantía de ser recomendables para el tratamiento eficaz de la tifoidea. Los índices utilizados: fiebre, evolución clínica, eliminación del germen en sangre y heces durante la administración de los medicamentos y después al estudiarse las recaídas y portadores, no difirieron en forma favorable con lo que se ob-

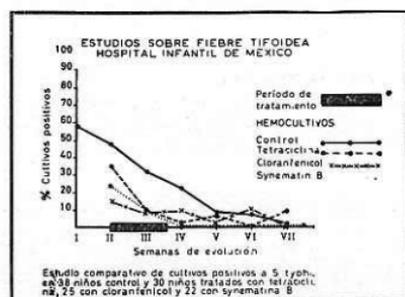


FIGURA 1

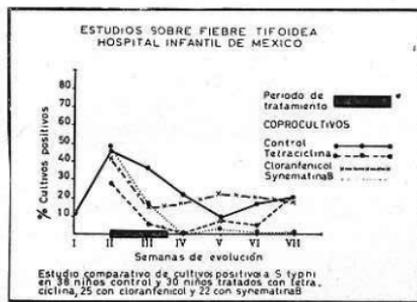


FIGURA 2

TABLA 2

PORCENTAJE DE RECAÍDAS, PORTADORES Y FALLECIMIENTOS PARA CADA GRUPO DE PACIENTES, SEGUN ANTIBIOTICO EMPLEADO

	Control	Tetraciclina	Cloramfenicol	Synnematina B
Recaídas	13.5	16.7	16	0
Portadores	10.5	10	24	0
Fallecimientos	0	3,3	0	0

servó en los casos control. La fiebre persistió en todos los grupos con un promedio de 4 semanas, la evolución clínica fue semejante, el porcentaje de recaídas dio cifras similares y el de portadores aun superior en el grupo tratado con cloramfenicol. El empleo de Synnematina B no hizo desaparecer la fiebre más rápidamente en forma significativa, pero mostró dos datos de importancia epidemiológica: ausencia de recaídas y eliminación de portadores.

La falta de respuesta a la tetraciclina nos definió la proscripción de su empleo en la tifoidea. Dificultades de producción industrial de la Synnematina B nos obligaron asimismo a descartar este antibiótico, a pesar de haber confirma-

do más ampliamente, su eficacia, en fechas posteriores.⁸

Decidimos entonces reconsiderar el uso de cloramfenicol sobre la base de observaciones muy satisfactorias hechas en otros lugares. Nuestro punto de partida había sido la dosificación recomendada en el extranjero para niños y adultos, de 50 mg/kg/d; resolvimos aumentarla al doble y fue así como una segunda experiencia con más casos nos llevó a obtener los resultados que se ven en las figuras 3 y 4 y en las tablas 3 y 4.

De este estudio concluimos que en nuestro medio y nuestros niños el tratamiento antibiótico de la fiebre tifoidea no complicada, es, pues, aplicar cloramfenicol a 100 mg/kg/d durante 12 días. Se confirmó además que la acti-

HOSPITAL INFANTIL

COMPARACION HEMOCULTIVO EN NIÑOS CON FIEBRE TIFOIDEA TRATADOS CON CLORAMFENICOL 100mg + 100mg

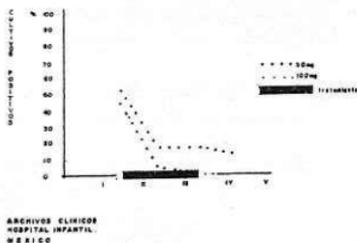


FIGURA 3

HOSPITAL INFANTIL

COMPARACION COPROCULTIVO EN NIÑOS CON FIEBRE TIFOIDEA TRATADOS CON CLORAMFENICOL 50mg + 100mg

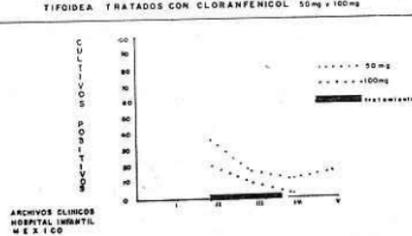


FIGURA 4

TABLA 3

RESULTADOS COMPARATIVOS DEL PERIODO AGUDO TIFOIDICO EN DOS GRUPOS DE PACIENTES TRATADOS RESPECTIVAMENTE CON 50 MG Y 100 MG DE CLORAMFENICOL POR KILO Y POR DIA

Grupos	50 mgr. k. d.	100 mgr. k. d.
Número de casos	50	100
Días de duración total de la fiebre	23	17
Días de fiebre después de iniciado el tratamiento	8	4
Hemocultivo negativo:		
a) No. total de días	20	14
b) Días de iniciado el tratamiento	5	1
Coprocultivo negativo:		
a) No. total de días	21.5	14
b) Días de iniciado el tratamiento	6	1
Complicaciones	14%	7%
Fallecimientos	0	0

vidad in vitro no es siempre un índice de eficacia terapéutica, particularmente en enteritis.

2. *Modificaciones clínicas y bacteriológicas como complicación de la terapéutica antibiótica*

a) Infecciones agregadas o superinfecciones

TABLA 4

RESULTADOS COMPARATIVOS DURANTE LA CONVALECENCIA DE DOS GRUPOS DE PACIENTES CON TIFOIDEA, TRATADOS RESPECTIVAMENTE CON 50 MG. Y 100 MG. DE CLORAMFENICOL POR KILO Y POR DIA

Grupos	50 casos	100 casos
	50 mgr. k. d.	100 mgr. k. d.
Recaídas	12%	4%
Portadores	10%	1%

Durante el transcurso de nuestras observaciones sobre fiebre tifoidea, hemos mencionado haber tenido un fallecimiento en el grupo de enfermos tratados con tetraciclina.⁹ La causa de la muerte no fue el padecimiento de ingreso, sino una septicemia estafilocócica que al parecer se inició al séptimo día del tratamiento y determinó el desenlace en 96 horas; este segundo diagnóstico se confirmó por el aislamiento repetido del germen en varios hemocultivos. Otros dos casos de implantación de septicemia estafilocócica se presentaron en nuestro servicio en esa temporada, al manejar su problema infeccioso de ingreso, dada la severidad, con una combinación de tetraciclina-cloramfenicol a razón de 25 mg/kg/d para cada antibiótico. A los cuatro días, el cuadro inicial había mejorado francamente, con descenso de la fiebre, estado general satisfactorio, conciencia normal, buena ingesta, evacuaciones pastosas; sin embargo, 48 horas después ambos pacientes mostraron nuevo ascenso térmico, decaimiento e indiferencia, culminando unos días más tarde con el fallecimiento. Los hemocultivos de los últimos días revelaron persistentemente estafilococo dorado coagulasa positiva, en los dos pacientes.

La instalación de infecciones agregadas a la originalmente tratada en enfermos que reciben antibioterapia es un hecho conocido desde hace tiempo. Aun cuando porcentualmente poco frecuente, su importancia radica en ser en ocasiones fatales, o bien prolongadas, de difícil manejo y costosas para el paciente, la familia o la institución. El

punto de partida de tales infecciones es la alteración de floras provocada por el tratamiento, en cavidad oral, faringe, vías respiratorias, vías digestivas, aparato urinario, piel; se ha observado invasión difusa a corazón, cerebro, riñón, en fin, a todo órgano o sistema.

Entre los estudios básicos al respecto se cuentan los de Weinstein¹⁰ y Finland.¹¹⁻¹⁴ En 3,095 pacientes analizados, que recibieron uno u otro antibiótico, Weinstein encontró una frecuencia de 2.19% de infecciones agregadas, generalmente semejantes en localización a la de la infección primaria, pero debidas a gérmenes diferentes, tanto gram positivos como gram negativos, con la particularidad de ser resistentes o poco sensibles a todo tratamiento; aparecieron alrededor del 4o. al 5o. día de iniciada la terapéutica, preferentemente en pacientes menores de 3 años de edad, con padecimiento primario pulmonar o recibiendo un antibiótico o combinación de medicamentos con amplio espectro de acción.

Los mecanismos en la patogénesis de estas infecciones superpuestas o agregadas no están aun completamente claros; la alteración en la flora microbiana es el primer paso, seguido de la instalación de uno o varios organismos al inhibirse las cepas sensibles a los antibióticos usados. En las personas no tratadas, se mantiene un equilibrio aceptable entre la amplia gama habitual de gérmenes de los tejidos y órganos, situación definida por la competencia de espacio y alimento, la producción de metabolitos antibacterianos, etc.; al romperse este equilibrio cuando se borra

parte de la flora, se alteran también los factores que mantienen la homeostasis y aparece victorioso alguno de los agentes bacterianos. Entre más profundos y amplios estos cambios de flora, más alterados se ven los mecanismos homeostáticos y mayor es la posibilidad de imperar algún patógeno potencial. El huésped, a su vez, ofrece también factores a tomarse en cuenta, como lo demuestra la susceptibilidad especial a estos procesos agregados, de pacientes con leucemia, enfermedades crónicas, en edades extremas, etc.

La aparición de cepas resistentes puede referirse a dos aspectos diferentes: desarrollo de estas variedades a partir de la especie y los subtipos originales y susceptibles antes de la exposición del huésped a los agentes antimicrobianos; y en segundo lugar, a los cambios en la flora, resultantes de la emergencia, dominio o prominencia de especies resistentes tras la supresión o eliminación de los elementos sensibles. Ambos aspectos tienen valor e importancia prácticas, clínicas y terapéuticas, puestos en evidencia por los cambios en el número y características de las infecciones actualmente observadas en hospitales, maternidades y guarderías, por gérmenes como el estafilococo y los coliformes (*E. coli*, *Klebsiella-Aerobacter*, *Alcaligenes*, *Proteus* y *Pseudomonas*), estos últimos comúnmente aceptados elementos normales de la flora intestinal.

b) *Nuevos patrones clínicos*

Tomando como base de comparación el número de bacteremias, meningitis

purulentas, empiemas y mortalidad por bacteremias, Finland presenta un amplio estudio de los casos hospitalizados en el Boston City Hospital, en siete años seleccionados entre 1935 y 1957, con el objeto de conocer los patrones infecciosos en este período, en relación al uso de agentes antimicrobianos. El efecto favorable de esta terapéutica se reflejó en una reducción franca de la mortalidad por procesos debido a patógenos comunes (neumococo y estreptococo), lo que contrastó con el incremento notable de infecciones severas y fallecimientos por estafilococos, enterococos y coliformes, no aceptados como agresivos previos a la era de los antimicrobianos. Hubo un aumento de cinco a siete veces en la frecuencia de bacteremias y muertes, asociadas con coliformes; además se observó que el descenso del número de los padecimientos señalados (meningitis, empiemas, etc.) de 1935 a 1947 (época de la sulfamidoterapia), fue seguido por un incremento marcado de 1947 a 1957, coincidiendo con la terapia intensiva de esos años a base de antibióticos.

McCabe y Jackson^{15, 16} de la Universidad de Illinois observaron de 1951 a 1958 la importancia de infecciones por gérmenes gram negativos, como causa de morbilidad y mortalidad de pacientes hospitalizados atribuible a la introducción de los antibióticos. El incremento de bacteremias no fue debido a la emergencia de una sola especie resistente, sino al alza de todos los bacilos gram negativos comunes o poco comunes; el 70% de los casos adquirieron la infección en el hospital. El cuadro clí-

nico se caracterizó por la instalación brusca de calosfrío, fiebre, vómitos, diarrea y shock.

En el Hospital Infantil de México, nuestras propias observaciones muestran que a diferencia con otras instituciones, el *S. aureus* no es el germen más frecuentemente productor de infecciones, provenientes de fuera o adquiridas dentro, pero sí provoca cuadros fatales.

c) *Variaciones en la sensibilidad de los gérmenes a los antibióticos*

El uso prolongado de los antibióticos ha ofrecido una constante variación en la sensibilidad de los organismos patógenos y no patógenos a tales drogas. Numerosos informes se tienen al respecto. En el Hospital Infantil, Olarte y De la Torre encontraron un aumento de cepas resistentes de *Shigella flexneri* a tetraciclinas, cloramfenicol y estreptomina, en estudios hechos de 1953 a 1957 inclusive.¹⁷ Otro estudio de 9 años en la Universidad de Stanford, hecho por Rantz¹⁸ con diferentes gérmenes aislados de material clínico diverso, muestra su extensa variabilidad a múltiples antibióticos en el transcurso de 1950 a 1959.

En nuestro propio hospital hemos

TABLA 5
SUSCEPTIBILIDAD DE SALMONELLA A DIFERENTES ANTIBIÓTICOS

Antibiótico	1963	1964-65	1966
Cloramfenicol	84	87	83
Ampicilina	98	77	66
Kanamicina	62	54	73
Tetraciclina	81	71	44
Neomicina			81
Estreptomina			31

TABLA 6

SUSCEPTIBILIDAD DE LAS BACTERIAS GRAM-NEGATIVAS NO ENTEROPATOGENAS

1963, 1964 - 1965, 1966

Bacteria	Antibióticos					(% <i>Cepas sensibles</i>)		
	Cloramfenicol 63 64-65 66	Ampicilina 63 64-65 66	Tetraciclina 63 64-65 66	Furadantina 63 64-65 66	Acido nali- disico 63 64-65 66	Polimixina 63 64-65 66	Kanamicina 63 64-65 66	
<i>Escherichia coli</i>	21.4 37.8	28 35.7 34.8 13	30.6 7.5 85.7 92.5 95	97.3 95	85.7 91 98 50			
<i>Klebsiella-Aerobacter</i>	16 28	48	30.7 89.4 86 94	27 84	94 51 92 42.1 42 56			
<i>Proteus</i>	50 70	71 57 65 47	31 7 4.1 95 95 14					
Gram negativos no identificados	24 38	0 42	3 36 90 76 100	24 90.4	72 80			

TABLA 7

SUSCEPTIBILIDAD DE LAS BACTERIAS GRAM-NEGATIVAS ENTEROPATOGENAS A VARIOS ANTIBIOTICOS

1963, 1964 - 1965, 1966

Bacteria	Antibióticos					(% <i>Cepas sensibles</i>)		
	Cloramfenicol 63 64-65 66	Ampicilina 63 64-65 66	Tetraciclina 63 64-65 66	Kanamicina 63 64-65 66	Neomicina 63 64-65 66	Estreptomicina 63 64-65 66		
<i>Salmonella</i>	84 87 50.6	98.5 77 40.2	81.5 71 27.2 62	54 48	42.3	31.1		
<i>Shigella</i>	64 61 66	86 70 76	63 54 60.5	54 92.1	76 94.7	18 39 57.8		
<i>Escherichia coli enteropa- tígena</i>	15 17 43	41 13 14	20.7 12 18 47	45 60 49.8 50	60	28		

TABLA 8
SUSCEPTIBILIDAD DE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* A DIFERENTES
ANTIBIÓTICOS

1963, (1964 - 1965) y 1966

<i>Antibiótico</i>	<i>% de cepas susceptibles</i>			
	1963	1964	1965	1966
Penicilina	52	44	20.6	26.9
Ampicilina	45	43	21.6	50.5
Oxacilina	96	100	98.6	96.6
Rifomicina	100	75.4	93.2	88.7
Novobiocina	97	100	98.6	93.2
Tetraciclina	95	61.2	55.4	66.2
Oleandomicina		97.9	91.8	83
Kanamicina	86			98.8
Vancomicina	100	85.8	100	83
Lincomicina			98	96.6
Leucomicina		49		96.5
NUM. DE CEPAS		123	74	89

considerado conveniente el estudio sostenido de la sensibilidad a los antibióticos de gérmenes tanto de patogenidad reconocida como de otros (*Klebsiella*, *Pseudomonas* etc.) que han venido asociándose en forma cada día más frecuente en los últimos años, a infecciones diversas difíciles de manejar con antimicrobianos.¹⁹⁻²² Desde 1963, Besudo y colaboradores han obtenido los datos que aparecen en forma resumida, en las Tablas 5 a 8.

Las observaciones anteriores muestran la gran capacidad que las bacterias tienen para variar en sensibilidad. Uno de los factores determinantes de este fenómeno es el amplio e intenso uso de los antibióticos en hospitales, lo que ha provocado la selección y profusa diseminación de variedades resistentes entre los pacientes hospitalizados con repercusiones que agravan su pronóstico y tratamiento. Pero también debe agregarse que entre mayor es el uso de estas drogas en las áreas hospitalarias y

más se favorece la aparición de gérmenes resistentes, aumenta la posibilidad de desencadenar infecciones serias por tal tipo de agentes, intra institucionales y afuera, a nivel familiar. El problema de las infecciones cruzadas durante la hospitalización viene, pues, a complicarse así como agravarse el manejo de infecciones del exterior en razón de estas resistencias desencadenadas.

Las circunstancias señaladas nos hacen ver una vez más la necesidad de valorar críticamente el uso de antibióticos.

COMENTARIO

Los datos y consideraciones expuestos tratan de enfatizar la importancia que el hospital tiene para el médico a la luz del ejercicio institucional, desde el ángulo particular de los procesos infecciosos y el empleo de antibióticos. Como centro de servicio médico, el hospital alberga un conjunto de pacientes inter-

nados por presentar estos procesos; llegan a ser tratados y ofrecen la oportunidad de estudios específicos diversos, de índole terapéutico que precisen la atención que esperan. El médico debe prepararse a usar el método científico para realizar tales estudios de investigación y aplicar después las observaciones positivas en beneficio de los pacientes así hospitalizados.

Sin embargo, al afinar su conducta terapéutica, el médico ha propiciado alteraciones tanto en el huésped como en sus floras, frecuentemente sin graves consecuencias, pero severamente desfavorables en otras ocasiones, que se vienen manifestando por infecciones agregadas o modalidades clínicas nuevas, o más frecuentes, en cierto número de pacientes tratados con antibióticos en forma correcta o superficial.

El hospital, a su vez es en sí un ambiente especial; lo constituye una población compacta que abarca enfermos, médicos, enfermeras, personal diverso y visitantes; una área definida en que viven por diferentes razones y períodos variables; y un número infinito de patógenos y no patógenos alojados en pacientes, portadores, el mismo personal, equipo, material, aire, agua y alimentos. En este ambiente hay además una red de mecanismos de transmisión que propician el contacto entre agentes y huésped; si las condiciones son favorables, de nuevo habrá motivo de incrementarse los procesos infecciosos, ahora por añadirse los adquiridos dentro de la institución.

Bien sea que la acción médica a través del uso de antibióticos haya elimi-

nado gérmenes sensibles y propiciado el predominio de sus cepas resistentes, o bien haya permitido la superposición de otros agentes aceptados como no patógenos, la conjunción de todas las circunstancias mencionadas ha hecho aparente el aumento de procesos clínicos, primarios o secundarios, ligeros o fatales, determinados por organismos diversos, cada vez más difíciles de atacar: estafilococos y otros cocos gram positivos, gérmenes gram negativos, hongos oportunistas, que en condiciones normales no se reconocerían causales.

Si aceptamos que esta patología resulta de las relaciones entre ambiente, huésped y agente, y el hospital constituye un ambiente especial, es de esperarse que el hospital sirva como centro de atención médica al enfermo que ingresa con su problema infeccioso; pero dada la amplia gama de factores predisponentes que en él concurren, procuremos que no sea también un centro de agresión a ese enfermo, al añadirle infecciones por nuestras propias transgresiones.

¿Estará el médico mexicano dispuesto a aceptar el reto del hospital?

REFERENCIAS

1. Benavides, L.: *La epidemiología en el Hospital Infantil de México*, Bol. Méd. Infantil (Méx.) 17: 689, 1960.
2. Weinstein, L.: *Superinfection a complication of antimicrobial therapy and prophylaxis*, Am. J. Surg. 107: 704, 1964.
3. Beaty, H.N., y Petersdorf, R. G.: *Iatrogenic factors in infectious disease*, Am. Intern. Med. 65: 641, 1966.
4. Rosenthal, A.: *Follow-up study of fatal penicillium reaction: Special report*, J.A.M.A. 167: 1118, 1958.

5. Nolem, W.A., y Dille, D.E.: *Use and abuse of antibiotics in a small community*, *New Eng. J. Med.* 257: 33, 1957.
6. Benavides, L.; Olson, B.H.; Varela, G., y Holt, S. H.: *Treatment of typhoid with synnematin B.; preliminary report*. J.A.M.A. 157: 989, 1955.
7. Benavides, L.; Pérez Navarrete J.L.; Kumate, J.; Carrillo, J.; y Benavides, L.: *Tetraciclina en la fiebre tifoidea*. Bol. Méd. Hosp. Infantil (Méx.), 11: 475, 1954.
8. Benavides, L.; Rangel, R.L.; Kumate, J.; Carrillo, J.; y Vázquez, V.: *Treatment of typhoid with synnematin B.; second report*. Bol. Méd. Hosp. Infantil (Méx.), Eng. Edition, 3: 113, 1962.
9. Benavides, L.; Kumate, J.; Rangel R. L.; Franco, G. A.; Carrillo, J.; y Vázquez, V.: *Valoración del clorhidrato de tetraciclina en el tratamiento de la fiebre tifoidea*. Bol. Méd. Hosp. Infantil (Méx.) 17: 705, 1960.
10. Weinstein, L.; Goldfield, M. y Chang, T.W.: *Infections occurring during chemotherapy: study of their frequency type and predisposing factors*. *New Eng. J. Med.* 251: 247, 1954.
11. Finland, M.; Jones Jr., W.F.; y Bernes, M.W.: *Occurrence of serious bacterial infections since introduction of antibacterial agents*. J.A.M.A. 170: 2188, 1958.
12. Finland, M.: *Emergence of antibiotic resistant bacteria*. *New Eng. J. Med.* 253: 909, 1955.
13. *Idem*. *New Eng. J. Med.* 253: 969, 1955.
14. *Idem*. *New Eng. J. Med.* 253: 1019, 1955.
15. McCabe, W., y Jackson G.G.: *Gram negative bacteremia. I. Etiology*. *Arch. Int. Med.* 110: 847, 1962.
16. *Idem*, 2. *Clinical, laboratory and therapeutic observations*. *Arch. Int. Med.* 110: 856, 1962.
17. Olarte J., y de la Torre, J.A.: *Resistencia de Sh. flexneri a las tetraciclinas, al cloramfenicol y a la estreptomyciná; estudio de 131 cepas recientemente aisladas*. Bol. Of. San. Panam. 46: 461, 1959.
18. Rantz, L. A., y Rantz H. H.: *Antibiotic sensitivity of clinically important bacteria, a nine-year study*. *Arch. Intern. Med.* 110: 739, 1962.
19. Bessudo, D.; Mohs, E.; Heredia, A y Martínez Ruiz, A.: *Sensibilidad a antibióticos de las bacterias gram-negativas aisladas en el Hospital Infantil de México*. Bol. Med. Hos Infant. (Méx) 21: 347, 1964.
20. Mohs, E.; Bessudo, D.; Heredia, A., y Martínez Ruiz, A.: *Sensibilidad de estafilococos aureus a doce antimicrobianos. Comparación de los métodos de dilución en placa y disco único de alta concentración*. Bol. Méd. Hosp. Infant. (Méx.) 21: 359, 1964.
21. Bessudo, D.; Sosa Fonseca, A., y Heredia, A.: *Susceptibilidad a diez antibióticos de 123 cepas de Staphylococcus aureus, aislados en el Hosp. Infantil de México, 1964-1965*. Bol. Méd. Hosp. Infant. (Méx.) 23: 195, 1966.
22. Bessudo, D.; Sosa Fonseca, A.; y Heredia, A.: *Sensibilidad de los antibióticos de las bacterias Gram negativas aisladas en el Hospital Infantil de México, 1964-1965*. Bol. Méd. Hosp. Infant. (Méx.) 23: 199, 1966.

COMENTARIO OFICIAL

DR. DANIEL MÉNDEZ¹

EN LA INTRODUCCIÓN de su interesante trabajo el Dr. Lázaro Benavides hace resaltar la importancia que aún conservan en

nuestro medio, como causa de enfermedad y de muerte, los padecimientos infecciosos.

Señala la influencia de los antimicrobianos sobre el aumento de las infecciones producidas por estafilococos y por bacilos Gram-ne-

¹ Académico numerario. Centro Médico "La Raza", Instituto Mexicano del Seguro Social.

gativos. También hay que mencionar las sobreinfecciones por monilias y otros hongos.

1. La primera parte del trabajo, corresponde a la investigación de la especificidad del tratamiento de la fiebre tifoidea (aprovechamiento del material clínico hospitalizado para definir una terapéutica específica).

Los resultados logrados por él, con la tetraciclina, el cloranfenicol y la Synematina B concuerdan, en términos generales, con los obtenidos por otros investigadores.

Llega a la conclusión de que la Synematina B es el medicamento más activo, pero que por dificultades en su producción hubo necesidad de revalorar el efecto del cloranfenicol, pues la tetraciclina y otros antimicrobianos no habían sido eficaces.

En la actualidad está aceptado que el cloranfenicol es el medicamento de elección en el tratamiento de la tifoidea.

La segunda parte del trabajo se refiere a un problema que desde hace más de 15 años surgió como consecuencia del uso indiscriminado y generalizado, de muchos antimicrobianos, sobre todo de los llamados de "amplio espectro".

Reiman¹ señala que las muertes producidas por enfermedades bacterianas disminuyeron durante los años de 1935 a 1947, pero después empezaron a aumentar en forma notable, excediendo a las ocurridas antes de la era sulfamídica.

El aumento del número de enfermedades graves producidas por ciertos bacilos Gramnegativos es evidente, pues en algunos hospitales eran raras antes de 1935, en cambio a partir de 1957 se hicieron frecuentes.

Por otra parte está comprobado que la tetraciclina es el medicamento que con mayor frecuencia interviene en la producción de sobreinfecciones estafilocócicas y moniliásicas.

Las infecciones agregadas y las intercurren, que se desarrollan en las personas

sometidas a la acción de los medicamentos antimicrobianos, ya sea con fines curativos o profilácticos, revisten, como señalan el Dr. Benavides y los autores citados por él, caracteres a menudo graves y, no pocas veces, son la causa directa de la muerte del enfermo.

El hombre sano alberga gérmenes no patógenos, o poco agresivos, pero que bajo la acción de diversas causas, entre ellas las enfermedades crónicas y debilitantes, la acción de los corticoides y/o las modificaciones de la flora habitual introducidas por los antimicrobianos, pueden convertirse, como ha sido expuesto por el autor, en agresores "oportunistas" produciendo infecciones endógenas, la mayoría de las veces graves. Además también aumenta el peligro de las infecciones cruzadas severas.

Existe una interacción compleja entre huésped, parásito y medicamento antimicrobiano; éste último no actúa nada más sobre los gérmenes patógenos y la flora normal, sino también sobre el huésped al cual le puede producir lesiones tisulares e interferir en la formación de anticuerpos, en la fagocitosis y alterar su metabolismo, haciéndolo menos resistente a la infección. Por esto y otros motivos más el antimicrobiograma pierde valor, pues de ningún modo se reproducen en él las condiciones en las que actúa cualquier sustancia antimicrobiana al ser utilizada en la terapéutica.

El aumento de cepas de bacterias no susceptibles a la mayoría o a todos los antimicrobianos, es la consecuencia, en gran parte, del uso inadecuado de los medicamentos antimicrobianos.

REFERENCIA

1. Reiman, A.H.: *Infectious diseases*. Arch. Int. Med. 106: 680, 1960.