

ADELANTOS EN QUIMIOTERAPIA¹

I

QUIMIOTERAPIA DE LAS ENFERMEDADES PRODUCIDAS POR BACTERIAS GRAM-POSITIVAS

DR. DANIEL MÉNDEZ²

POR MEDIO de la coloración de gram se puede dividir a las bacterias en dos grandes grupos: las gram positivas y las gram negativas. Cuando la pared de las primeras sufre cambios estructurales o se desintegra, se convierten en gram negativas.¹

La tabla 1 contiene las principales especies de bacterias gram positivas, patógenas para el hombre.

tante a varios de los medicamentos en ese tiempo disponibles. Esto junto con otros problemas aceleró las investigaciones sobre nuevos antimicrobianos.

Uno de los descubrimientos más notables en el campo de la quimioterapia fue el del ac. 6-aminopenicilánico, (6-APA) al que añadiéndole cadenas laterales da lugar a compuestos de penicilina semisintéticas activas contra

TABLA 1

PRINCIPALES BACTERIAS GRAM POSITIVAS PATOGENAS O POTENCIALMENTE PATOGENAS PARA EL HOMBRE

Gaffkya tetragena
Sarcina lutea
Staphylococcus sp.
Streptococcus sp.
Diplococcus pneumoniae
Corynebacterium diphtheriae

Listeria monocytogenes
Erysipelothrix rhusiopathiae
Bacillus anthracis
Clostridium tetani
Clostridium perfringens
Clostridium novyi
Clostridium histolyticum

A partir de 1951,² empezó a registrarse un aumento de las infecciones producidas por *Staphylococcus* resis-

estafilococos y otros microorganismos incluso algunos bacilos gram negativos.³ Los principales derivados de penicilina eficaces contra estafilococo son la oxacilina, la cloxacilina y la meticilina, pero en general son menos activas que la benzilpenicilina G (penicilina G cris-

¹ Simposio presentado en la sesión ordinaria del 7 de mayo de 1969.

² Académico numerario. Centro Médico "La Raza", Instituto Mexicano del Seguro Social.

talina), contra bacterias como el *Streptococcus pyogenes*, el neumococo y los clostridios.⁴ La fenoximetilpenicilina y la feneticilina sustituyen a la benzilpenicilina G en el tratamiento de infecciones no graves, aunque la fenoximetilpenicilina puede ser empleada para tratar neumonías neumocócicas de severidad variable.⁵ También se han hecho tratamientos de endocarditis bacterianas con ella sola o asociada a la estreptomina.⁶

Otros medicamentos pueden suplir a las penicilinas cuando el enfermo es alérgico a éstas o el estafilococo es resistente a ellas; entonces podrá recurrirse a la eritromicina o a la rifamicina, o a la cefalotina o cefalosporina o a la leucomicina o lincomicina.

La kanamicina también es activa contra estafilococos, pero como las otras sustancias del grupo de las estreptomicinas (aminoglicósidos), es potencialmente ototóxica y nefrotóxica, por lo que su empleo debe limitarse al tratamiento de infecciones rebeldes a la acción de otros antimicrobianos menos tóxicos.

En cualquier caso de infecciones producidas por neumococo o por *Streptococcus* β hemolítico, en lugar de la penicilina pueden utilizarse, la eritromicina, o la rifamicina, o la sulfadiazina, según el tipo de infección.

En la profilaxis de la fiebre reumática la penicilina benzatina y la penicilina G procaína, son las indicadas. También se puede utilizar en casos especiales, la fenoximetilpenicilina o la feneticilina. Cuando existe alergia a la penicilina, se utiliza la eritromicina o la sulfometoxipiridazina.

El empleo de la novobiocina cada vez se reduce más, por ser bastante tóxica y alergizante.^{7,8} Además existen otros quimioterápicos que la suplen con ventajas.

En las endocarditis bacterianas conviene agotar todos los recursos para hacer el diagnóstico etiológico y en caso de no lograrlo, entonces analizar cuidadosamente la epidemiología de los padecimientos infecciosos predominantes en la población, capaces de originar endocarditis bacterianas, o bien tomar en cuenta el tipo de infecciones adquiridas en hospital, cuando se trate personas que fueron sometidas a intervenciones quirúrgicas o han permanecido algún tiempo hospitalizadas.⁹

El *Streptococcus viridans* era la causa más frecuente de endocarditis bacteriana, pero una vez que se generalizó el uso de antimicrobianos, a menudo en forma inadecuada, aumentaron las endocarditis producidas por otras bacterias.¹⁰ Entre las gram positivas capaces de atacar al corazón, además del *Streptococcus viridans*, se encuentran el *Streptococcus* β hemolítico, el *Streptococcus faecalis*, el *Diplococcus pneumoniae* y el estafilococo.

La penicilina benzílica G en dosis que fluctúan entre 20 y 100 millones de unidades en las 24 horas, continúa siendo una arma valiosa en el tratamiento de la endocarditis producida por el *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pyogenes* o por neumococo y en algunos casos por estafilococo. Para este último también están indicadas en orden de importancia la meticilina, la oxacilina o la cloxacilina. Si éstas fracasan se puede recurrir al medicamento

sobre el que se tenga la experiencia previa de su eficacia en circunstancias semejantes, o bien el que resulte más activo en la prueba del antimicrobiograma.

Cuando se trate de endocarditis por *Streptococcus viridans* o por enterococo, se recomienda utilizar conjuntamente penicilina y estreptomina. La ampicilina también es útil en el tratamiento de las infecciones producidas por enterococos. En el Servicio de Infecciosos del Centro Médico La Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social, las endocarditis bacterianas son tratadas bajo los lineamientos antes expuestos.

En los últimos años se les ha dado mucha importancia a la cefalotina y a la cefaloridina. Entre los padecimientos tratados con ellas, está la endocarditis producida por estreptococos o estafilococos.

En términos generales, estos dos medicamentos no han desplazado a otros antimicrobianos; más bien los sustituyen en circunstancias especiales. La cefaloridina es potencialmente nefrotóxica y tanto ella como la cefalotina son capaces de producir reacciones alérgicas por sí solas o cruzadas con la penicilina.¹¹⁻¹² Además, se han descubierto sobreinfecciones producidas por klebsiella y otros bacilos gram-negativos favorecidos por la cefaloridina.¹³

La vancomicina es muy poco empleada. Puede utilizarse en el tratamiento de enfermedades severas producidas por estafilococo o por *Streptococcus viridans* o por enterococo, en personas alérgicas a la penicilina y/o a la estreptomina,

o bien cuando éstos y otros medicamentos no hayan sido eficaces, pero con toda precaución por ser nefrotóxica.¹⁴⁻¹⁵

Las meningoencefalitis, las bronconeumonías, las septicemias y otras enfermedades de gravedad variable pueden ser producidas, como las endocarditis por diversas bacterias, tanto gram-negativas como grampositivas. Por lo general, la elección de los antimicrobianos para tratar estos padecimientos se basa en los mismos principios expuestos a propósito de la endocarditis.

La meningoencefalitis neumocócica en la actualidad es posible curarla con la asociación de penicilina benzilica y sulfadiazina. En nuestra experiencia de varios años, esta norma terapéutica es la que mejores resultados ha proporcionado, pues se obtuvo 83.3 por ciento de curación en 22 casos. Cuando en alguna parte del tratamiento se asocian la tetraciclina o el cloranfenicol a la penicilina, aumenta considerablemente la letalidad del padecimiento.¹⁶⁻¹⁷ La critromicina puede ser empleada en casos especiales en lugar de la penicilina G.

El estreptococo anaerobio, sólo o junto con otros microorganismos puede producir enfermedades severas. Los antimicrobianos que están indicados son la tetraciclina o el cloranfenicol.¹⁸

La erisipela y los flegmones, pese a los recursos terapéuticos modernos, no han perdido importancia dentro de la patología de las enfermedades infecciosas. La tabla 2 contiene los resultados obtenidos en el tratamiento de 100 enfermos de erisipela y la tabla 3, los

TABLA 2
TRATAMIENTO DE 100 ENFERMOS DE ERISPELA

Edad	Sexo		Región afectada				Tratamiento		Re-sultados Curación
	H	M	Cara	Tórax	Ms. Sup.	Ms. Inf.	Penicilina	Eritromicina	
0 a 10	9	6	1		1	13	13	2	15
11 a 20	6	2				8	8		8
21 a 30	5	12	4			13	13	4	17
31 a 40	11	9	2	1	1	16	19	1	20
41 a 50	8	11				19	17	2	19
51 a 60	8	6	1			13	10	4	14
Más de 61	1	6			1	6	5	2	7
TOTALES	48	52	8	1	3	88	85	15	100

NOTA: Entre los enfermos de 31 a 40 años hubo un diabético. Entre los de 41 a 50 hubo un diabético y uno con cirrosis del hígado. Entre los de 51 a 60 años, 2 diabéticos y uno con cirrosis del hígado. En los de más de 61 años, un diabético.

correspondientes a 100 enfermos de flegmón. Ambas series pertenecen a casos no seleccionados, de un total de 253 y 133, respectivamente.

Como puede observarse, los resultados terapéuticos fueron iguales, en los enfermos de erisipela tratados con penicilina y los tratados con eritromicina. La primera se utilizó en mayor escala (85 por ciento).

Los enfermos de flegmón (Tabla 3) que fallecieron, eran mayores de 50 ó 60 años de edad y tenían, además, dia-

betes o cirrosis del hígado; no hubo diferencia notable entre los que fueron tratados con penicilina o con eritromicina.

El *Corynebacterium diphtheriae* y el *Clostridium tetani* actúan fundamentalmente por sus exotoxinas, sobre las que no tiene acción ningún antimicrobiano, pero la eritromicina o la penicilina benzílica, al atacar a la bacteria, le impiden producir más toxina.

La difteria sin manifestaciones de intoxicación severa y cuando la enfer-

TABLA 3
TRATAMIENTO DE 100 ENFERMOS DE FLEGMON

Edad	Sexo		Región afectada				Tratamiento		Resultados	
	H	M	Cara	Abdomen	Ms. Sup.	Ms. Inf.	Penicilina	Eritromicina	Curación	Defunción
0 a 10	5	7	3		1	8	11	1	12	
11 a 20		2				2	2		2	
21 a 30	16	5			4	17	13	8	21	
31 a 40	6	3		2	1	6	4	5	9	
41 a 50	5	10	1			14	10	5	15	
51 a 60	11	12	1			22	16	7	21	2
Más de 61	10	8				18	12	6	16	2
TOTALES	53	47	5	2	6	87	68	32	96	4

medad no tiene más de 24 ó 48 horas de evolución, puede ser tratada con eritromicina sin antitoxina. En el tratamiento de los portadores de *C. diphtheriae*, la eritromicina es la indicada.¹⁹

En el tétanos la penicilina benzílica, en primer lugar, y luego la eritromicina, son las indicadas. En la profilaxis de esta enfermedad, la penicilina benzatina es la indicada, pero siempre que sea posible, sobre todo cuando la herida es anfractuosa, muy contaminada o producida por clavo o alambre oxidados, conviene utilizar también la globulina humana inmune o la antitoxina tetánica.

La *Gaffkya tetragena* y la *Sarcina lutea* se consideran como saprofitos, pero cuando las condiciones les son favorables, pueden convertirse en patógenas y producir septicemias, abscesos y otro tipo de enfermedades. A menudo se asocian con distintos microorganismos. La *G. tetragena* se ha encontrado con relativa frecuencia en el esputo de tuberculosos.²⁰

La penicilina benzílica es la indicada contra esos microorganismos. Cuando se trate de infecciones mixtas, la elección del medicamento dependerá de la patogenicidad de los gérmenes aislados.

La *Listeria monocytogenes* puede producir diversos síndromes de gravedad variable.²¹ Los antibióticos de elección son penicilina sola o asociada a la tetraciclina. La ampicilina se ha demostrado que es útil en el tratamiento de la listeriosis.²²

El *Erysipelothrix rhusiopathiae* produce infecciones cutáneas parecidas a la erisipela, pero también es capaz de

producir septicemia, endocarditis y piartrosis.²³ El antibiótico de elección es la penicilina; en casos especiales asociada a la tetraciclina.

En el ántrax, la penicilina benzílica es el medicamento de elección. Aunque la estreptomina, la tetraciclina y la eritromicina pueden ser eficaces; en cambio, muchas cepas son resistentes al cloranfenicol.²⁴

Tres son los principales clostridios patógenos para el hombre, el *C. perfringens*, el *C. novyi* y el *C. histolyticum*. Actúan fundamentalmente por medio de sus exotoxinas, las que se difunden por todo el organismo y afectan gran número de tejidos y órganos. Además producen enzimas como lecitinasa, hialuronidasa, desoxirribonucleasa, proteínasa y colagenasa.

Para que éstas y otras bacterias anaerobias, poco invasoras, produzcan enfermedad, necesitan encontrar condiciones favorables para su desarrollo y multiplicación.

En la tabla 4 están resumidos los resultados del tratamiento de 29 enfermos de gangrena gaseosa, quienes fueron tratados principalmente con benzilpenicilina.

Es importante señalar que, aunque el número de pacientes no fue muy grande, más de 50 por ciento de ellos eran diabéticos y, además, varios enfermos habían sido sometidos a intervenciones de cirugía mayor o habían sufrido traumatismos severos. La letalidad predominó en los mayores de 50 años de edad. La eritromicina o la tetraciclina se utilizaron en el tratamiento de los enfermos alérgicos a la penicilina

TABLA 4
TRATAMIENTO DE 29 ENFERMOS DE GANGRENA GASEOSA

Edad	Sexo II	M	Cara	Tórax	Abdo- men	Región afectada			Padecimientos agregados			Tratamiento y resultados							
						Ms. Sup.	Ms. Inf.	Dia- betes	Cirro- sis	Post- quir.	Penicilina C	Penicilina D	Eritromicina C	Eritromicina D	Tetraciclina C	Tetraciclina D			
21 a 30	2	3		1	1		3	2		4	3	1							1
41 a 50	5	3		1*	1*	2	5	5		4	1	5							2
51 a 60	2	4	1		3		2	4		4	2	3	1						
61 a 70	4	2			1		5	3		2	2	3							1
71 ó más	3	1				1	3	3		2		3							1
TOTALES	16	13	1	2	6	3	18	17		16	8	15	1	1	3				1

* La gangrena abarcaba tórax y abdomen.

o en aquellos en que no estaban gravemente afectadas las funciones de su hígado o las renales.

Aunque la principal acción de los clostridios es por medio de sus exotoxinas elaboradas *in situ*, pueden producir verdaderas septicemias, con invasión de tejido hepático y otros, sin que la puerta de entrada tenga los signos habituales de la gangrena gaseosa.²⁵

En todos los casos, la penicilina benzílica es el antibiótico de elección. También se recomiendan las tetraciclinas, pero sin olvidar que potencialmente son hepato y nefrotóxicas.²⁶

Después de haber hecho una revisión sucinta de las principales indicaciones de los antimicrobianos en los diversos padecimientos producidos por bacterias gram positivas, se llega a la conclusión de que la penicilina G conserva un sitio destacado en la terapéutica de gran número de enfermedades infecciosas y que sus derivados, en términos generales, todavía no la superan.

Las indicaciones de la estreptomycinina son pocas y casi siempre se emplea asociada a la penicilina o a otro antimicrobiano; algo semejante sucede con la kanamicina y con la tetraciclina.

El cloranfenicol, con excepción del tratamiento de algunas infecciones producidas por estreptococo anaerobio, no tiene indicaciones importantes en otras enfermedades producidas por bacterias gram positivas.

Los antimicrobianos introducidos en la terapéutica durante los últimos años, más que resolver los grandes problemas de las infecciones, motivo de este trabajo, sólo sirven la mayoría de las ve-

ces, como substitutos de las penicilinas o de medicamentos utilizados desde hace bastante tiempo.

Por otra parte, la ampicilina es eficaz contra algunas bacterias gram negativas, pero también la penicilina benzílica, en dosis adecuadas actúa contra estas bacterias, incluso contra la *Pseudomonas aeruginosa*.²⁷

Otro aspecto digno de mención se refiere a la resistencia. La mayoría de las bacterias gram positivas, con excepción del estafilococo, no plantean serios problemas de resistencia.

Ya se conoce, a través de gran número de observaciones clínicas y de laboratorio, cuáles bacterias sí crean problemas importantes de resistencia.²⁸ Pero antes de considerarla como causa principal del fracaso terapéutico,²⁹ es indispensable analizar los fenómenos biológicos desencadenados por las enfermedades infecciosas.³⁰

Es sabido que los diabéticos no controlados, los leucémicos, los ancianos, los desnutridos, los cancerosos avanzados, los cirróticos, los urémicos o aquellos sometidos a la acción de corticoides, de radiaciones o de sustancias antineoplásicas, son más susceptibles a las infecciones graves, en las que a menudo fracasa la acción de los antimicrobianos. Otras veces éstos se administran cuando el daño producido por la infección ya es irreparable.

El criterio sustentado en este trabajo sobre la terapéutica de las enfermedades producidas por bacterias gram positivas, ha privado durante más de 20 años en el Servicio de Infecciones del I.M.S.S. Aquí han sido expuestas algu-

nas de las observaciones hechas en este servicio, dado que el tema se refiere a la terapéutica de muy diversos padecimientos, cuyo estudio particular es motivo de otros trabajos.

REFERENCIAS

1. Hamburger, M.: *Wall defective bacteria*. Arch. Inter. Med. 122: 171, 1968.
2. Reimann, H. A.: *Infectious diseases*. Arch. Inter. Med. 109: 60, 1962.
3. Batchelor, F. R., Doyle, F. P., Nayler, J. H. y Robinson, A.: *Synthesis of penicillin 6-aminopenicillanic acid in penicillin fermentation*. Nature. 183: 257, 1959.
4. Busch, H. y Lane, M.: *Chemotherapy* New York. Year Book Medical Pub. Inc. 1967, p. 43.
5. Reeves, J. T., Garfield, J., Polasky, N. y Hamburger, M.: *The treatment of moderate and severe pneumococcal pneumonia with oral fenoximethyl penicillin*. Arch. Inter. Med. 103: 184, 1969.
6. Quinn, E. L. y Coleville, J. M.: *Subacute bacterial endocarditis: Clinical and laboratory observations in 27 consecutive cases treated with penicillin V by mouth*. New. Engl. J. Med. 264: 835, 1961.
7. Krantz, Jr., J. C. y Carr, C. J.: *Pharmacological principles of medical practice*. 6a. Ed. Baltimore. Williams and Wilkins Co., 1965, p. 115.
8. Kunin, C. M.: *Nephrotoxicity of antibiotics*. J.A.M.A. 202: 204, 1967.
9. Tompsett, R.: *Bacterial endocarditis*. Arch. Inter. Med. 119: 329, 1967.
10. Straus, A. L., y Hamburger, M.: *Pneumococcal endocarditis in the penicillin era*. Arch. Inter. Med. 118: 189, 1966.
11. Kaplan, K., Rusberg, B. y Winstein, L.: *Cephaloridine*. Arch. Int. Med. 121: 17, 1969.
12. Grieco, M. H.: *Cross allergenicity of the penicillins an the cephalosporins*. Arch. Inter. Med. 119: 141, 1967.
13. Steibygel, N. H.; Kislak, J. W.; Tilles, J. G., y Finland, M.: *Clinical evaluation of cephaloridine*. Arch. Inter. Med. 121: 24, 1968.
14. Guze, L. B., y Pearse, M. L.: *Hospital-acquired bacterial endocarditis*. Arch. Inter. Med. 112: 56, 1963.
15. Friedberg, C.H. K.; Rosen, K. M., y Bienstock, P. A.: *Vancomycin therapy for enterococcal and Streptococcus viridans endocarditis*. Arch. Int. Med. 122: 134, 1968.
16. *Differential diagnosis and management of pyogenic meningitis*. Veterans Administration, Tech. Bull, Dic. 20, 1951, p. 10.
17. Schwartz, M. N., y Dodge, P. R.: *Bacterial meningitis*. New Engl. J. Med. 272: 784, 1965.
18. Dubos, R. J., y Hirsch, J. G.: *Bacterial and mycotic infections of man*. 4a. Ed. Philadelphia, Co., 1965, p. 344.
19. Méndez, D. y Marín, G.: *La eritromicina en el tratamiento de la difteria*. Rev. Inst. Enf. Trop. México, D. F. 15: 235, 1955.
20. Dubos, R. J., y Hirsch, J. G.: 18 p. 432.
21. Méndez, D.: *Cuadros clínicos de listeriosis*. Rev. Amer. Microbiol. Parasitol. 8: 101, 1966.
22. MacNair, D. R.; White, J. E., y Graham, J. M.: *Ampicillin in the treatment of Listeria monocytogenes meningitis*. Lancet 1: 16, 1968.
23. Dubos, R. J., y Hirsch, J. G.: 18 p. 750.
24. *Ibid.* p. 539.
25. Rathbun, H. K.: *Clostridia bacteremia without hemolysis*. Arch. Inter. Med. 122: 496, 1968.
26. Goodman, L. S., y Gilman, A.: *The pharmacological basis of therapeutics*. 3a. Ed. New York, MacMillan Co. 1965, p. 1248.
27. Weinstein, L. L. y Chew, W. H.: *Clinical and bacteriologic studies of the effect of "massive" doses of penicillin G on infections caused by Gram-negative bacilli*. New Engl. J. Med. 271: 525, 1964.
28. Sabath, L. D.: *Drug resistance of bacteria*. New Engl. J. Med. 280: 91, 1969.
29. Méndez, D.: *La resistencia bacteriana como problema terapéutico. Manual sobre antimicrobianos*. Inst. Mex. Seg. Soc. 1968, p. 21.
30. Smith, H.: *Biochemical challenge of microbial pathogenicity*. Bact. Rev. 32: 164, 1968.