

## II

QUIMIOTERAPIA DE LAS SALMONELOSIS<sup>1</sup>DR. JORGE OLARTE<sup>2</sup>

EL TEMA QUE ME toca desarrollar parecería una contradicción al título general de este simposio, ya que la quimioterapia de las salmonelosis deja mucho que desear, tal como la conocemos hasta el momento. No es este el único aspecto en el que estas infecciones hayan lanzado un reto a la medicina moderna. En el curso de los últimos 10 o 12 años se ha observado un elevado aumento en la frecuencia con que las salmonelosis de origen animal atacan al hombre, precisamente en los países más avanzados, como los Estados Unidos, Canadá, Gran Bretaña, Holanda y Alemania, entre otros.<sup>1-2</sup> Este fenómeno es consecuencia directa del enorme incremento logrado en dichos países, en la producción y distribución masiva de productos alimenticios de origen animal.

Contamos con innumerables antibióticos y otras sustancias antibacterianas que muestran *in vitro* gran actividad sobre los diferentes grupos de salmonelas. Algunos de ellos son igualmente eficaces en el tratamiento de la salmo-

nelosis experimental producida en animales como el ratón y el pollo. Sin embargo, cuando se aplican en las salmonelosis humanas, la gran mayoría han resultado inútiles, o sus efectos no tienen mayor significado, ya sea clínico o bacteriológico.

Desde el punto de vista clínico, las salmonelosis se dividen en dos grandes grupos: las salmonelosis sistémicas, incluyendo la fiebre tifoidea, algunas veces acompañadas de manifestaciones focales extraintestinales, y las salmonelosis con localización exclusivamente intestinal.

Para el tratamiento del primer grupo de padecimientos se cuenta hasta el momento con dos antibióticos útiles en la práctica, el cloranfenicol, en primer lugar, y la ampicilina, en segundo término.<sup>3</sup> A pesar del beneficio indudable que estos antibióticos representan en el manejo clínico de las salmonelosis sistémicas, su acción está lejos de ser ideal. Por un lado, es necesario prolongar los tratamientos por períodos que aseguren en el enfermo el desarrollo de procesos inmunológicos específicos; de otra manera, si el tratamiento se suspende prematuramente, con frecuencia se presentan recaídas. Este hecho se observa

<sup>1</sup> Presentado en el simposio sobre "Adelantos en quimioterapia", durante la sesión ordinaria del 7 de mayo de 1969.

<sup>2</sup> Académico numerario. Hospital Infantil de México.

principalmente en el caso de la fiebre tifoidea. Además, dichos antibióticos, independientemente de su acción clínica, no son capaces de controlar la evolución bacteriológica de la infección, ni la aparición de portadores. A todo esto es necesario agregar los problemas de toxicidad que presenta el cloranfenicol.<sup>4</sup>

Por lo que toca a la quimioterapia del enorme grupo de salmonelosis con localización puramente intestinal, en su gran mayoría causadas por salmonelas de los tipos llamados de origen animal, la situación es desconcertante. Para que un antibiótico sea útil en el tratamiento de un padecimiento bacteriano cualquiera, se requieren por lo menos dos condiciones. Primera, que la bacteria sea sensible al antibiótico, lo que con facilidad se puede determinar en el laboratorio; segunda, que el antibiótico, en su forma activa y en concentraciones adecuadas, se ponga en contacto con la bacteria. Este segundo requisito falla en el caso de las salmonelosis del intestino.

Trataremos de analizar las causas de esta falla. Sabemos que las salmonelas son capaces de penetrar y multiplicarse en el interior de diversos tipos de células, particularmente en aquellas que constituyen el sistema linfático de la pared del intestino y de los ganglios mesentéricos.<sup>5</sup> Aunque es posible demostrar, experimentalmente, que pequeñas cantidades de algunos antibióticos también penetran a dichas células, su acción sobre las bacterias intracelulares es muy pobre o nula. Este fenómeno ocurre tanto en las salmonelosis

sistémicas como en las intestinales. En las primeras nos explica, por lo menos en parte, que el antibiótico necesite de la ayuda de las defensas del huésped para terminar con los fenómenos clínicos; igualmente nos explica la persistencia del estado de portador a pesar del tratamiento. Pero en el caso de las salmonelosis intestinales, al fenómeno de vida intracelular de la bacteria, se agrega la existencia en el tracto digestivo de un ambiente microbiano, llamado normal, constituido por los grupos más variados de microorganismos y más rico en productos enzimáticos, metabólicos, antibióticos, toxinas, bacteriófagos, etc., de que se tenga noticia, aunado todo ello a la acción de los sistemas digestivos, cambios de pH, etc., propios del intestino.

La enorme complejidad de las interacciones que allí tienen lugar apenas si se conoce. Sin embargo, al menos sabemos que entre los múltiples productos elaborados por los gérmenes de la flora intestinal existen numerosas sustancias que son capaces de destruir o inactivar diversos tipos de antibióticos, por ejemplo, las betalactamasas, enzimas que atacan diferentes clases de penicilinas y cefalosporinas.<sup>6</sup> Como consecuencia de esta situación, y sin que entendamos a fondo todos aquellos mecanismos que en ello intervienen, aún los antibióticos más activos que conocemos *in vitro* son incapaces de alcanzar a las salmonelas en su localización intestinal. El único efecto, a veces apreciable, ha consistido en la disminución del número de salmonelas que se observa en el contenido intestinal, llegando en oca-

siones hasta la negativización pasajera de los cultivos. El antibiótico que mejor actividad ha mostrado en este sentido es la synnematina B, primera de las cefalosporinas descritas.<sup>7-8</sup> La synnematina B resultó tan útil en el tratamiento de la fiebre tifoidea como el propio cloranfenicol, con la ventaja de que con ella se logra la negativización de los coprocultivos, así como la disminución de los portadores y de las recaídas.<sup>9</sup> También en el caso de las salmonelosis intestinales la synnematina B mostró cierta acción.<sup>7, 10</sup> Desafortunadamente, por razones técnicas, pero más que todo económicas, se suspendió desde hace varios años el estudio y producción de este antibiótico. Las nuevas cefalosporinas han resultado menos eficaces.

La situación que se acaba de exponer, permite comprender las conclusiones contradictorias a que diversos grupos de investigadores han llegado en relación con el tratamiento específico de las salmonelosis intestinales. En algunos estudios se ha observado que los antibióticos, lejos de provocar un beneficio para el enfermo, prolongan el período de infección intestinal.<sup>11-12</sup> De todos modos, el médico se enfrenta a un dilema difícil. Si se trata de la infección puramente intestinal no debería utilizar antibióticos en el tratamiento, lo que es fácil de decidir en los cuadros benignos, por regla general los más frecuentes. Sin embargo, ante un cuadro clínico severo es imposible prever en qué momento la salmonela traspasa las barreras del intestino, dando origen a una complicación septicémica, a veces

con manifestaciones focales, particularmente graves en los niños pequeños, en los desnutridos, en los ancianos y, en general, en personas debilitadas por otros padecimientos. No hay duda de que en estos casos el cloranfenicol, o la ampicilina a dosis altas, son de gran utilidad.<sup>13-14</sup>

Resulta oportuno mencionar el problema de la aparición de cepas de *Salmonella* resistentes a los antibióticos de uso común. Desde hace algunos años hemos venido observando, en la ciudad de México, la aparición creciente de cepas de bacterias enteropatógenas resistentes a los antibióticos, en especial del grupo *Shigella*.<sup>15</sup> En el caso de las salmonelas, como puede verse en la Tabla 1, se ha encontrado cierta proporción de cultivos resistentes a las te-

TABLA 1

ESTUDIO COMPARATIVO DE LA RESISTENCIA A LA TETRACICLINA, CLORANFENICOL Y AMPICILINA, DE 400 CULTIVOS DE *SALMONELLA*\* AISLADOS EN LA CIUDAD DE MÉXICO, EN DIFERENTES AÑOS

Año	Núm. de cepas estudiadas	Por ciento de cepas resistentes a 10 mcg/ml. o más del antibiótico que se indica		
		Tetra-ciclina	Cloran-fenicol	Ampi-cilina
1955-1957	110	7	1	0
1959	44	5	0	0
1960	57	4	2	0
1961	70	7	0	7
1962-1964	42	19	2	7
1965	77	6	6	10

\* No se incluye *S. typhi* ni *S. paratyphi A* (Olarte, J., Galindo, E., y Joaquín, A. Excerpta Medica Congress Series No. 127, 1965, p. 230).

traciclina (del 4 al 19%, según el año) y en un menor grado al cloranfenicol. De 1961 a 1965 se observó que del 7 al 10% de las cepas de *Salmonella* se mostró resistente a la ampicilina.<sup>16</sup> En la mayoría de los casos se trata de resistencia múltiple, es decir, para varios antibióticos a la vez.

Sabemos en la actualidad que este tipo de resistencia es hereditaria y que, además, puede ser transferida de una especie bacteriana a otra, por ejemplo, de *Escherichia coli* resistente a *Shigella flexneri* sensible, o viceversa, por medio de conjugación entre las distintas células.<sup>17-18</sup> El fenómeno ocurre principalmente entre gérmenes de los diferentes grupos de la familia *Enterobacteriaceae*.

El material genético que determina la resistencia, o determinantes "r" como se les ha designado, es independiente para cada antibiótico; en otras palabras, la resistencia para cada antibiótico depende de un gene individual. Estas determinantes "r" forman parte de ciertos factores denominados "R" (resistencia), constituidos por ácido desoxirribonucleico. Los factores "R" se localizan, por regla general, fuera del cromosoma bacteriano.<sup>19</sup>

De 34 cultivos de *Salmonella* aislados en el Hospital Infantil de México, en los últimos años, que presentaron resistencia múltiple, fue posible demostrar la presencia de factores R en 28 cepas (82%), por medio de la transmisión experimental de los factores R de las cepas de *Salmonella* resistentes, a un cultivo sensible de *Escherichia coli* K-12 (cepa W-1485). En 12 (35%) cepas

la transferencia del patrón de resistencia fue completa o total, en 16 (47%) solo parcial y en 8 (18%) no se logró (Tabla 2) (Galindo y Olarte, datos no publicados).

TABLA 2

PATRÓN DE RESISTENCIA ENCONTRADO EN 34 CEPAS DE *SALMONELLA* Y SU TRANSFERENCIA A *ESCHERICHIA COLI* K-12 (CEPA W-1485)

Patrón de resistencia ( <i>salmonella</i> )	Núm. de cepas estudiadas	Transferencia a <i>E. coli</i>		
		Total	Parcial	Nula
Tc Cm Sm N				
K A He	25	9	14	2
Tc Sm A He	3	2	0	1
Tc Cm Sm	1	0	1	0
Tc Sm	3	0	0	3
Sm K	2	1	1	0
Totales	34	12	16	6

Tc: tetraciclina; Cm: cloranfenicol; Sm: estreptomycin; N: neomicina; K: kanamicina; A: ampicilina; He: hetacilina (Galindo, E. y Olarte, J. Datos no publicados).

En la tabla 3 se indican aquellas fracciones del patrón de resistencia que se pudo transmitir, en el caso de las 16 cepas de *Salmonella* que mostraron únicamente transferencia parcial de su resistencia. Los serotipos de *Salmonella* probados se señalan en la tabla 4.

Ya que en el intestino del hombre y de los animales existen numerosas variedades de *Escherichia*, *Proteus*, *Klebsiella* y otras enterobacterias, que poseen en forma natural estos factores R, los que a su vez pueden ser transferidos a las bacterias enteropatógenas, y en vista del aumento constante de estas variedades resistentes, bajo el estímulo del uso extenso y creciente de

TABLA 3

TRANSFERENCIA PARCIAL DEL PATRON DE LA RESISTENCIA DE 16 CEPAS DE *SALMONELLA* A UN CULTIVO SENSIBLE DE *ESCHERICHIA COLI* K-12 (CEPA W-1485)

Resistencia original (salmonella)	Resistencia transferida (en <i>E. coli</i> )	No. de cepas
Tc Cm. N K A He (14 cepas)	Tc Cm N K A He	5
	Tc Cm Sm N K	2
	Tc Cm Sm A He	1
	Cm N K A He	1
	Sm N K A He	1
	Tc Cm N K	3
	N K A He	1
Sm Tc Cm (1 cepa)	Sm	1
Sm N K (1 cepa)	Sm	1

Galindo, E. y Olarte, J. Datos no publicados.

los antibióticos, tanto en medicina humana como en veterinaria, tenemos ante nosotros la posibilidad de que en un futuro no lejano los pocos antibióticos útiles hasta el momento en el tratamiento de las salmonelosis, pierdan su eficacia. Esto ya se ha observado en el caso de la shigelosis, principalmente en el Japón.<sup>17</sup> Y en relación

con las salmonelosis, recientemente ha sido descrita en Haifa, Israel,<sup>20</sup> una epidemia que afectó a 299 niños, en dos hospitales, causada por una cepa de *Salmonella edinburg*, resistente a múltiples antibióticos. Igualmente en Inglaterra,<sup>21</sup> fue estudiado un enorme brote originado por una cepa de *Salmonella typhimurium* con resistencia

TABLA 4

SEROTIPO DE 34 CULTIVOS DE *SALMONELLA* CON RESISTENCIA MULTIPLE Y SU TRANSFERENCIA A *ESCHERICHIA COLI* K-12 (CEPA W-1485)

Serotipo	Núm. de cepas	Transferencia a <i>E. coli</i>		
		Total	Parcial	Nula
S. derby	13	4	8	1
S. newington	10	2	5	3
S. reading	3	3	0	0
S. infantis	2	1	1	0
S. anatum	2	1	1	0
S. london	2	0	1	1
S. typhimurium	1	1	0	0
S. poona	1	0	0	1
TOTALES	34	12	16	6

Galindo, E. y Olarte, J. Datos no publicados.

múltiple, cuya aparición aparentemente fue favorecida por el uso indiscriminado de antibióticos, brote que se extendió del ganado bovino al hombre. La única forma de evitar la aparición creciente de cepas resistentes a los antibióticos conocidos, como lo hemos señalado en ocasiones anteriores,<sup>16</sup> consistiría en la limitación racional del uso de los mismos.

Por último, es necesario aclarar que en los estudios que hemos realizado no hemos encontrado hasta el momento ninguna cepa de *Salmonella typhi* resistente al cloranfenicol.<sup>22</sup> No obstante, existe la posibilidad de que esta situación se presente en el futuro, ya que así se ha observado en la India, Nigeria e Israel.<sup>21, 23</sup> Además, ha sido posible infectar experimentalmente en el laboratorio, con los factores R, cultivos de *Salmonella typhi*, no siendo extraño que esto también ocurra en la naturaleza.<sup>21</sup>

#### REFERENCIAS

1. *The world problem of salmonellosis*. Ed. por E. van Oye. The Hague, Junk Publishers, 1964.
2. *National Communicable Disease Center Salmonella Surveillance*. Annual Summary, U. S. P. H. S., Atlanta, 1967.
3. Robertson, R. L. P., Abdel Wahab, M. F. y Raasch, F. O.: *Evaluation of chloramphenicol and ampicillin in salmonella enteric fever*. New Engl. J. Med. 278: 171, 1968.
4. McCurdy, P. R.: *Chloramphenicol bone marrow toxicity*. J. Amer. Med. Ass. 176: 588-593, 1961.
5. Olarte, J. y Varela, G.: *Epidemiología de la salmonelosis en México*. The world problem of salmonellosis. Ed. por E. van Oye. The Hague. W. Junk Publishers, 1964, p. 445.
6. Evans, J., Galindo, E., Olarte, J. y Falkow, E.: *B-Lactamase of R Factors*. J. Bacteriol. 96: 1441, 1968.
7. De la Torre, J. y Olarte, J.: *Synnematin B in the treatment of salmonella enteritis in infants*. Antibiotic. Med. & Clin. Ther. 6: 724, 1959.
8. Gotoff, S. P., Lepper, M. K. y Fiedler, M. A.: *Treatment of salmonella carriers with colistin sulfate*. Am. J. Med. Sci. 249: 399, 1965.
9. Benavides, L., Olson, B. H., Varela, G. y Holt, S. H.: *Treatment of typhoid with synnematin B*. J. Amer. Med. Ass. 157: 989, 1965.
10. Joachin, A., Mayes, O. y Olarte, J.: *The sensitivity of salmonella species to synnematin B, chloramphenicol and tetracyclines. A study of one hundred ten freshly isolated strains*. Antibiotics & Chemother. 9: 349, 1959.
11. Dixon, J. M. S.: *Effect of antibiotic treatment on duration of excretion of salmonella typhimurium by children*. Brit. Med. J. 2: 1343, 1965.
12. Rosenstein, B. J.: *Salmonellosis in infants and children. Epidemiologic and therapeutic considerations*. J. Pediatrics. 70: 1, 1967.
13. Cushing, A. H.: *Diagnosis and treatment: Antibiotic therapy of infectious diarrhea in children*. Pediatrics. 40: 656 (Parte 1), 1967.
14. Kumate, J. y Takane, J.: *Gastroenteritis por salmonelas, cuadro clínico y complicaciones frecuentes*. Bol. Méd. Hosp. Infant. (Méx.) 26: 59, 1969.
15. Olarte, J. y De la Torre, J. A.: *Resistance of Shigella flexneri to Tetracyclines, Chloramphenicol and Streptomycin*. J. Trop. Med. Hyg. 8: 324, 1959.
16. Olarte, J., Galindo, E. y Joachin, A.: *El problema de la resistencia de las bacterias enteropatógenas a los antibióticos de uso común*. Excerpta Médica, International Congress Series No. 127, 1965, p. 225.
17. Watanabe, T.: *Infective heredity of multiple drug resistance in bacteria*. Bacteriol. Rev. 27: 87, 1963.
18. Olarte, J. y Galindo, E.: *Algunos problemas de origen genético en bacteriología médica. II. Desarrollo de resistencia del Grupo Shigella a los antibióticos, observada en la Ciudad de México en el curso de los últimos 15 años. Naturaleza genética del fenómeno y su importancia práctica*. GAC. MÉD. MÉX. 98: 625, 1968.
19. Mitsuhashi, S.: *The R factors*. J. Infect. Dis. 119: 89, 1969.
20. Hirsch, W., Sapiro-Hirsch, R., Berger, A., Winter, S. T., Mayer, G. y Merz-

- bach, D.: *Salmonella edinburg infection in children. A protracted hospital epidemic due to a multiple-drug-resistant strain.* Lancet. 2: 828, 1965.
21. Anderson, E. S.: *Drug resistance in salmonella typhimurium and its implications.* Brit. Med. J. 2: 333, 1968.
22. Olarte, J. y Figueredo, G.: *The sensitivity of Salmonella typhi to synnematin B and other antibiotics. A study of forty freshly isolated strains.* Antibiotics & Chemother. 5: 162, 1965.
23. Njoku-Obi, A. N. y Njoku-Obi, J. C.: *Resistance of Salmonella typhosa to chloramphenicol.* J. Bacteriol. 90: 552, 1965.

## III

QUIMIOTERAPIA DE LAS INFECCIONES POR VIRUS<sup>1</sup>DR. CARLOS CAMPILLO-SAINZ<sup>2</sup>

LA BÚSQUEDA científica de nuevos agentes quimioterapéuticos antivirales, se inspira en la necesidad de conocer previamente las bases bioquímicas de su posible mecanismo de acción.

La multiplicación intracelular del virus, es susceptible de inhibirse en cualquiera de sus fases y los procesos bioquímicos que intervienen en cada una de ellas, determinan el tipo de sustancias que eventualmente han de ensayarse como agentes quimioterapéuticos, cuya actividad iría a manifestarse en el sentido previsto. Unas de esas sustancias, como la adamantanamina, bloquean las etapas iniciales de invasión viral; otras, entre las que figuran la mitomicina "C" y algunas pirimidinas halogenadas, evitan la formación de ADN; la síntesis de las proteínas celu-

lares y virales es inhibida por la puromicina; inhibidores selectivos de la multiplicación viral, son algunos derivados de las guanidinas, y, productos de la naturaleza de las tiosemicarbazonas, se oponen a la maduración viral.

Desafortunadamente entre el gran número de posibles agentes quimioterapéuticos, sólo unos cuantos son inocuos para el hombre. Además de la baja toxicidad, estos agentes no deben ser retenidos de manera prolongada por las células, ni han de interferir con los mecanismos defensivos del huésped.

Un juicio "a priori" sobre la eficacia curativa de las drogas en las infecciones por virus no puede ser muy optimista, en virtud de que, en la mayoría de los casos, la presencia misma de los síntomas, indica que el virus ya produjo en el organismo importante y extenso daño celular. Sin embargo, por efecto de la quimioterapia, cabría esperar

<sup>1</sup> Presentado en el simposio sobre "Avances en quimioterapia", durante la sesión ordinaria del 7 de mayo de 1969.

<sup>2</sup> Académico numerario. Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México.