

MONOGRAFIAS MEDICAS

**NATURALEZA E IMPORTANCIA DE LA RESISTENCIA
A MULTIPLES ANTIBIOTICOS (FACTORES R)
ENCONTRADA EN CEPAS EPIDEMICAS DE *SHIGELLA*
Y *SALMONELLA TYPHI* AISLADAS EN MEXICO**

JORGE OLARTE * † y EMMA GALINDO †

El problema de la aparición de bacterias enteropatógenas resistentes a las sulfonamidas y algunos antibióticos, ha sido observado en la ciudad de México desde hace poco más de 20 años.¹ A partir de 1955 y coincidiendo con el uso creciente de antibióticos como las tetraciclinas (TC) y cloranfenicol (CM), el fenómeno fue en aumento, a tal grado que diez años más tarde, alrededor del 30 a 35 por ciento de los cultivos de *Shigella* mostraban resistencia a estos antibióticos, y 50 a 60 por ciento a la estreptomomicina (SM), nivel de resistencia que se ha mantenido, aunque con fluctuaciones, en los últimos años (cuadro 1).^{2, 3} Un grado semejante de resistencia ha sido observado en colis enteropatógenos, inclusive para la neomicina.⁴ La proporción de resistencia encontrada en cepas de *Salmonella* (serotipos de origen animal) ha sido menor.^{4, 5}

En general, se puede decir que la aparición de bacterias enteropatógenas resistentes a diferentes agentes antimicrobianos, ha tenido repercusiones adversas en el manejo

* Académico numerario.

† Hospital Infantil de México.

Cuadro 1 Resistencia a la tetraciclina, cloranfenicol y estreptomina, de 452 cultivos de *Shigella* aislados en la ciudad de México, durante los años de 1953 a 1967. Método de dilución en placa

Año	Cepas estudiadas	Por ciento de cepas resistentes a 10 µg./ml. o más del antibiótico que se indica		
		Tetraciclina	Cloranfenicol	Estreptomina
1953	31	0	0	74
1955	26	19	8	50
1956	41	34	7	39
1957	33	39	3	39
1959	71	38	21	63
1960	44	43	20	73
1961	41	34	27	41
1962-1964	53	36	32	53
1965	57	30	19	61
1967	55	35	35	58

Olarte, J., y Galindo, E.³

de infecciones individuales o esporádicas, y pequeños brotes, a través de un largo periodo, sin que fuese motivo de una gran preocupación. A partir del descubrimiento de nuevos mecanismos genéticos (episomas o plasmides), por medio de los cuales la resistencia puede ser transmitida, para uno o varios agentes antimicrobianos a la vez, no sólo de generación en generación, sino también de una especie bacteriana a otra, y cuyo origen probablemente ha tenido lugar en cepas de *Escherichia coli* de la flora normal del intestino del hombre y los animales,³ el fenómeno despertó enorme interés, tanto teórico como práctico. Sin embargo, y a pesar de la amplia aparición de estas resistencias en diversos países, se consideraba que el

fenómeno tenía sus limitaciones propias, ya que las mutantes resistentes aparentemente sobreviven y se propagan en la naturaleza con más dificultad que las cepas patógenas normales o sensibles.

Tal concepto parece cambiar en forma radical al presentarse, en el transcurso de los últimos cuatro años, dos epidemias de vastas proporciones causadas por cepas con resistencia múltiple (CM, TC, SM, SU), la primera originada por *Shigella dysenteriae* 1, en Centro América y México, y la segunda y más reciente, de fiebre tifoidea, con idéntica resistencia, en México. Dichas epidemias han puesto en evidencia el peligro que representa el desarrollo de cepas multirresistentes peculiares, las que han mostrado una gran capacidad en su poder de transmisión, difícil de controlar en países con recursos sanitarios limitados, posiblemente derivada de un factor de virulencia aumentada.

Orígenes de la resistencia

Al tener conocimiento del descubrimiento, logrado por investigadores japoneses, de material genético extracromosómico, o factores R, responsables de la resistencia múltiple observada en *Shigella*, se revisaron los protocolos de los estudios de sensibilidad realizados en México en años anteriores, habiéndose encontrado que una proporción importante de los cultivos de *Shigella* aislados durante el periodo comprendido entre 1955 y 1965, exhibían resistencia simultánea a varios antibióticos (17 por ciento a CM-TC-SM, 16 por ciento a TC-SM y 2 por ciento a CM-SM; en esta investigación no se incluyeron las sulfonamidas [SU]), aún desde los primeros años (cuadro 2).⁴

Cuadro 2 Resistencia de 381 cultivos de *Shigella* aislados en la ciudad de México, durante varios años, a la estreptomomicina, tetraciclina y cloranfenicol. Comparación de la resistencia simple para un solo antibiótico y múltiple para varios antibióticos a la vez

Año	Cepas estudiadas	Porcentaje de cultivos resistentes a 10 µg./ml. o más del antibiótico o combinaciones de antibióticos que se indica						
		Resistencia simple			Resistencia múltiple			
		Estreptomomicina	Tetraciclina	Cloranfenicol	Estreptomomicina y tetraciclina	Estreptomomicina y cloranfenicol	Tetraciclina y cloranfenicol	Estreptomomicina, tetraciclina y cloranfenicol
1953	31	74	0	0	0	0	0	0
1955-1957	86	12	0	0	27	2	2	0
1959	71	23	0	0	20	4	0	17
1960	44	32	0	0	22	0	0	22
1961	39	13	0	0	5	0	3	23
1962-1964	53	15	0	0	6	2	0	30
1965	57	32	3	0	11	2	0	18
Total	381	94-27%	2-0.6%	0	57-16%	7-2%	1-0.3%	61-17%

Olarte, J.; Galindo, E., y Joaquín, A.⁴

En seguida, se procedió a la demostración experimental de la existencia de factores R en aquellas cepas de *Shigella* que presentaban resistencia múltiple y habían sido conservadas en nuestro laboratorio. Como se ve en el cuadro 3, de 33 cultivos de *Shigella* resistente, en 23 (70 por ciento) se logró transferir la resistencia total o parcialmente a una cepa receptora de *Escherichia coli* K-12 (W1485 F⁻), habiendo sido total la transferencia en 17 (52 por ciento) y parcial en 6 (18 por ciento). En el cuadro 4 se indican los factores que pasaron en los seis casos en que la transferencia fue parcial.⁷ Igualmente se encontraron factores R en cierto número de cultivos de *Salmonella* (serotipos de origen animal), aunque en menor pro-

porción, y de *Escherichia coli* enteropatógena, aislados durante el periodo comprendido entre 1955 y 1969.⁷

En dos cepas de *Escherichia coli* cultivadas en México en 1956 (*E. coli* 086:B7 resistente a SU, SM, TC, AM y *E. coli* 126:B16 resistente a SU, SM, TC, CM, AM) se encontraron factores R determinantes de la resistencia a la ampicilina (AM), mostrando beta lactamasas con un alto grado de especificidad para las penicilinas semisintéticas. La aparición de estos factores mucho antes del uso de las penicilinas semisintéticas y de la ampicilina misma, indica que ya existían en la naturaleza, no constituyendo un fenómeno reciente; así como que su selección no necesariamente tiene que estar relacionada

Cuadro 3 Patrón de resistencia encontrado en 33 cepas de *Shigella* y su transferencia a *Escherichia coli* K-12 (cepa W-1485)

Patrón de resistencia de 33 casos de <i>Shigella</i>	No. de cepas estudiadas	Grado de transferencia a <i>E. coli</i> Número de cepas		
		Total	Parcial	Nula
SM TC CM N K A	1	0	1	0
SM N K A HE	1	0	0	1
SM TC CM N K	5	1	1	3
SM CM N K	1	0	1	0
SM TC N K	1	1	0	0
SM TC CM	10	8	0	2
SM CM N K	1	0	1	0
SM N K A	1	0	1	0
SM A HE	1	0	0	1
SM TC	2	1	1	0
SM A	2	2	0	0
SM CM	2	2	0	0
SM	4	2	0	2
SM N N K	1	0	0	1
Totales	33	17 (52%)	6 (18%)	10 (30%)

Olarte, J. y Galindo, E.⁷

en forma tan directa con el uso del anti-biótico.⁸

Estas observaciones, aunadas al hecho de que con frecuencia creciente hemos venido encontrando en las bacterias de la flora normal del intestino de niños tratados con antibióticos, atendidos por diversos padecimientos, una gran variedad

Cuadro 4 Transferencia parcial del patrón de la resistencia de 6 cepas de *Shigella* a *Escherichia coli* K-12 (cepa W-1485)

Resistencia original de 6 cepas de <i>Shigella</i>	Resistencia transferida a <i>E. coli</i>	Núm. de cepas
SM TC CM N K A	SM TC CM	1
SM TC CM N K	SM TC CM	1
SM CM N K	SM CM	1
SM N K A	SM	1
SM CM N K	SM CM	1
SM TC	SM	1

Olarte, J. y Galindo, E.⁷

de factores R, nos hace pensar que el plasmide o episoma CM, TC, SM, SU, recientemente adquirido, primero por *Sb. dysenteriae* 1, y luego por *S. typhi*, ha tenido su origen en un proceso de recombinación y selección de factores R que ha venido evolucionando en el transcurso de los últimos 20 años, tanto en la flora intestinal normal como en la patógena, bajo la presión del uso indiscriminado de agentes antimicrobianos, que día con día va en aumento.

Epidemia de disentería causada por una cepa única de *Shigella dysenteriae* 1, Centroamérica y México, 1969-1971

Como ha sido comunicado en una serie de publicaciones,⁹⁻¹¹ a fines de 1968 se inició en Guatemala una epidemia de disentería, la que rápidamente se extendió, alcanzando grandes proporciones durante

JORGE OLARTE Y EMMA GALINDO

los años de 1969 y 1970, comprendiendo desde la frontera sur de México hasta Costa Rica. Durante los primeros diez meses de 1969 se señala que sólo en Guatemala se presentaron más de 100 000 casos con 8 300 defunciones. La letalidad fue especialmente alta al principio de la epidemia, debido, aparentemente, a que los médicos confundían su etiología con la disentería amibiana. En estudios realizados en la División de Microbiología del Instituto de Nutrición de Centro América y Panamá (INCAP), se pudo aclarar su verdadera causa, llegándose a la conclusión de que se trataba de una infección originada por una cepa peculiar de *Shigella dysenteriae*, serotipo 1, o sea el bacilo clásico de Shiga, pero resistente a sulfonamidas, estreptomycin, tetraciclinas y cloranfenicol, aunque sensible a ampicilina y otros agentes antimicrobianos. Se demostró que esta resistencia era debida a un factor R (CM, TC, SM, SU), fácilmente transferible a *Escherichia coli* K-12.^{12, 13}

La enfermedad afectó a la población en general, sin distinción de edades, aunque las tasas de mortalidad fueron más elevadas en los niños pequeños y en los ancianos. La elevada morbilidad y mortalidad, así como la gravedad de la enfermedad observada en una proporción importante de los pacientes, hacen pensar que, además del factor de resistencia, esta cepa posee cierta virulencia aumentada.

En México, aunque se tuvo noticias de la existencia de brotes serios de disentería en diferentes poblaciones de los estados del sur de la República, como Chiapas, Oaxaca, Veracruz y Guerrero, los estudios de laboratorio realizados fueron tardíos, habiéndose podido comprobar su etiología por medio del cultivo sólo en un

reducido número de casos. Sin embargo, la investigación de anticuerpos (hemaglutinación) reveló en ciertos grupos de población de Chiapas y Veracruz, índices relativamente elevados (6.4 por ciento en Tapachula y 7.1 por ciento en Veracruz), aunque inferiores a los observados en Guatemala durante la epidemia y hasta diez meses después de la misma (20 a 50 por ciento en poblaciones atacadas por la epidemia); en localidades situadas más al norte de la República Mexicana los índices de hemaglutinación positiva fueron muy inferiores (1.9 por ciento en Acapulco y 0.7 por ciento en la ciudad de México), semejantes a los encontrados en Guatemala antes de la epidemia (1.8 por ciento).⁹ En casos esporádicos de disentería fue posible aislar en México, entre julio de 1970 y junio de 1971, *Shigella dysenteriae* 1, con idénticas características de resistencia (episoma CM, TC, SM, SU) a las de las cepas encontradas en Guatemala, de 23 personas procedentes de zonas dispersas, como Acapulco (Guerrero), Cuernavaca (Morelos), Guanajuato (Guanajuato), Mérida (Yucatán), México, D. F., Playa Vicente (Veracruz), Poza Rica (Veracruz), Tapachula (Chiapas) y Tuxtepec (Oaxaca); además, numerosos visitantes norteamericanos adquirieron la infección en México, durante el mismo lapso, principalmente en el puerto de Acapulco.^{13, 14} Después del periodo señalado y hasta el momento actual, continúan presentándose casos aislados de disentería originada por la misma cepa multirresistente de *Sb. dysenteriae* 1, aunque cada vez con menor frecuencia. La información obtenida indica que la infección se propagó en México, de los estados del sur y sureste del país, hacia el norte, con relativa rapidez, debido segu-

ramente a la agilidad actual de los transportes, aunque en grado limitado, y sin llegar a producirse brotes de la gravedad y extensión de los observados en Guatemala y otros países de Centroamérica.

Es interesante recordar que la infección por *Shigella dysenteriae* 1, si bien es cierto que de tiempo en tiempo y con grandes intervalos se había venido presentando tanto en México,^{15, 16} como en Guatemala¹⁷ y Estados Unidos de América,¹⁸ se consideraba que prácticamente había desaparecido del Continente Americano. Las cepas de esta bacteria, aisladas antes de la reciente epidemia de Centroamérica, se habían mostrado invariablemente sensibles al cloranfenicol, tetraciclina y estreptomina.^{9, 16, 19}

Aparición de *Salmonella typhi* resistente al cloranfenicol. Epidemia de fiebre tifoidea, México, 1972²⁰

Durante los meses de febrero y marzo de 1972 se inició en forma explosiva, en las ciudades de México, D. F. y Pachuca, una epidemia de fiebre tifoidea, de amplias proporciones, con predominio franco de una cepa de *S. typhi* resistente al cloranfenicol, la que posteriormente se ha venido propagando a otras entidades. En el transcurso de los siguientes seis meses, la epidemia se extendió a diversas poblaciones de los Estados de Tlaxcala, Puebla, Zacatecas, San Luis Potosí, Veracruz, Morelos y Guerrero, algunas de ellas situadas a más de 500 kilómetros de distancia de la ciudad de México, dando origen a brotes de menor importancia que los observados originalmente en Pachuca y México, D. F. Sin embargo, las tasas de ataque han sido muy elevadas en ciertas poblaciones pequeñas como Ciudad Cuauhté-

moc, Zacatecas (16.8 por ciento en determinados sectores de la población), y San Antonio y Saucillo, San Luis Potosí (16.9 por ciento en la población general).²¹

A pesar de los esfuerzos realizados por las autoridades sanitarias del país, no ha sido fácil encontrar las causas o vehículos que determinaron la propagación masiva de la infección, observada principalmente durante los primeros dos o tres meses de la epidemia. Así, por ejemplo, en la ciudad de México el agua se ha mantenido potable durante todo el periodo, mostrando niveles de cloro residual adecuados en los distintos distritos sanitarios. El principio brusco de la epidemia sugiere un vehículo común, de distribución masiva, quizá algún alimento o bebida industrializada; sin embargo, los estudios epidemiológicos no han logrado aclarar este punto. En algunas localidades pequeñas como Ciudad Cuauhtémoc (3 973 habitantes), Zacatecas, y San Antonio (310 habitantes) y Saucillo (22 habitantes), San Luis Potosí, ha sido posible establecer una relación directa entre el desarrollo del brote y la contaminación del sistema de aprovisionamiento de agua.²¹ Una vez introducido el brote a una localidad, la transmisión de persona a persona, ya sea directamente o a través de alimentos, seguramente ha jugado un papel importante en su propagación.

Informes todavía incompletos indican que en las diferentes entidades afectadas por la epidemia, se han presentado más de 3 000 casos de fiebre tifoidea, entre los meses de febrero y agosto del año en curso. En el plano internacional, hasta el mes de agosto, se habían descubierto en los Estados Unidos de América siete personas que aparentemente adquirieron la infección en México, de las que se aisló

una cepa de *S. typhi* con idénticas características de resistencia a las de la cepa mexicana, considerada epidémica, así como un caso secundario.²² Igualmente, dos visitantes ingleses que estuvieron en México desarrollaron la infección, habiéndose aislado en Londres el mismo germen.²³ Aunque en los dos últimos países no existen condiciones que propicien la propagación de la infección, siendo mínimo el riesgo desde el punto de vista sanitario, son ejemplos que ponen de manifiesto el peligro que representa el que esta cepa particular de *S. typhi* se introduzca y extienda en regiones en donde la fiebre tifoidea es endémica, como ocurre en la mayoría de los países de Latinoamérica.

Desde el comienzo de la epidemia llamó poderosamente la atención el hallazgo de cepas de *S. typhi* resistente al cloranfenicol, observación realizada simultáneamente en diferentes hospitales de la ciudad de México, llegándose a la conclusión de que la epidemia era causada principalmente por esta cepa resistente. Esta observación fue confirmada por el hecho de que la gran mayoría de los cultivos de *S. typhi* aislados, además de mostrarse uniformemente resistentes al cloranfenicol, tetraciclinas, estreptomycinina y sulfonamidas, pertenecían a un fagotipo peculiar identificado como "Vi degradado cercano al fagotipo A", agregándose el fracaso aparente del tratamiento con cloranfenicol observado por los clínicos en una proporción importante de los enfermos atacados por la infección.

De un total de 486 cultivos de *S. typhi* aislados entre marzo y julio de 1972,²⁰ en los laboratorios del Hospital de Infectología del Centro Médico La Raza (IMSS), Instituto de Salubridad y Enfermedades

Cuadro 5 Resistencia a más de 50 $\mu\text{g./ml.}$ de cloranfenicol encontrada en 327 cepas de *S. typhi* aisladas en diferentes localidades de la República Mexicana entre marzo y julio de 1972

Localidad	No. de cepas		
	Estu- diadas	Resis- tentes	%
Ciudad de México y zonas aledañas del Estado de México	226	214	94.7
Pachuca, Hgo.	28	26	92.9
Apizaco, Tlax.	11	10	90.9
Puebla, Pue.	28	22	78.6
Cd. Cuauhtémoc, Zac.	12	10	83.3
San Antonio y Saucillo, S.L.P.	18	18	100.0
Poza Rica, Ver.	4	3	75.0
Total	327	303	92.7

Bessudo, D. y col.²⁰

Tropicales, Hospital Infantil de México y Hospital de Pediatría del IMSS, 445 (92 por ciento) se mostraron resistentes a más de 50 $\mu\text{g./ml.}$ de cloranfenicol. De este total se seleccionó un grupo de 327 cepas, procedentes de diferentes localidades, el cual se sometió a la prueba de susceptibilidad por el método de dilución en placa de Jackson y Finland.²⁴ Se utilizaron concentraciones de 0.6, 1.25, 2.5, 5, 10, 20, 50, 100, 200, 300, 400 y 500 $\mu\text{g./ml.}$ de cloranfenicol. Como se observa en el cuadro 5, la proporción de cepas resistentes predominó francamente en las siete ciudades estudiadas, habiendo oscilado entre 75 y 100 por ciento, dando un promedio de 92.7 por ciento.

Un grupo de 101 cepas de *S. typhi* se probó, además de cloranfenicol, con tetraciclina, estreptomycinina, ampicilina, cefalotina, colistín, gentamicina, kanamicina, ácido nalidixico y nitrofurantoína, por el método de dilución en placa, y con sul-

fadiazina, por la técnica de discos. Todas estas cepas se mostraron susceptibles a cefalotina, colistín, gentamicina, kanamicina, nitrofurantoina y ácido nalidíxico, aunque sólo doce fueron sensibles a cloranfenicol, tetraciclinas, estreptomina y sulfadiazina, y 89 uniformemente resistentes a estas cuatro sustancias. De estos 89 cultivos con resistencia múltiple, 88 fueron sensibles a la ampicilina y uno resistente a concentraciones muy elevadas (más de 5 000 µg./ml.) de este antibiótico (cuadro 6). Posteriormente han sido encontradas seis cepas más de *S. typhi* resistentes también a ampicilina, además del cloranfenicol, tetraciclinas, estreptomina y sulfonamidas, y aparentemente, a otros antibióticos, las que se encuentran en estudio. El hallazgo de estos cultivos resistentes a ampicilina ha sido hasta ahora aislado, sin que tengamos indicios de que estas nuevas cepas con resistencia aún mayor, tengan tendencia a propagarse.

Cuadro 6 Susceptibilidad de 101 cepas de *S. typhi* a diez agentes antimicrobianos. Método de dilución en placa

Agente antimicrobiano	Porcentaje	
	Sensibles 0.6 a 5 µg./ml.	Resistentes a 200 µg./ml. o más
Cloranfenicol	12	89
Tetraciclina	12	89
Estreptomina	12	89
Ampicilina	100	1
Cefalotina	101	0
Colistín	101	0
Gentamicina	101	0
Kanamicina	101	0
Nitrofurantoina	101	0
Acido nalidíxico	101	0

Bessudo, D. y col.²⁰

Cuadro 7 Transferencia de la resistencia de *Salmonella typhi* (cepas aisladas durante la epidemia de fiebre tifoidea, México, 1972) a *Escherichia coli* K-12. Resultados de un solo experimento

Cepas donadoras de <i>S. typhi</i> resistentes a CM, TC, SM, SU (200-300 µg./ml.)	Patrón de la resistencia transferida a <i>E. coli</i> K-12 (cepa W1485 F ⁻)			
H - 1	—	TC	—	—
H - 14	CM	TC	SM	SU
H - 27	CM	TC	SM	SU
H - 30	CM	TC	SM	SU
H - 72	CM	TC	SM	SU
H - 78	CM	TC	SM	SU
H - JRS	—	TC	—	—
H - VC	CM	TC	SM	SU
H - FU	CM	TC	SM	SU
C - 5	—	TC	—	—

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

En investigaciones realizadas por nosotros, así como en el CDC de Atlanta, se ha demostrado que la resistencia al cloranfenicol, tetraciclina, estreptomina y sulfadiazina, de los cultivos de *S. typhi* procedentes de la epidemia, depende de factores de resistencia (R) semejantes a los encontrados en las cepas de *Shigella dysenteriae* 1 responsables de la epidemia de disentería que ha tenido lugar recientemente en Centroamérica y parte de México (cuadro 7).²⁵

A 49 cultivos de *S. typhi* aislados durante la epidemia de tifoidea, 38 resistentes al cloranfenicol y 11 sensibles, se les determinó el fagotipo en el CDC, Atlanta (doctor George J. Hermann), encontrándose que las 38 cepas resistentes pertenecían al mismo grupo designado "Vi degradado cercano al A", en tanto que de las 11 cepas sensibles, 9 eran del fagotipo E-1, 1 del fagotipo 26 y sólo una

JORGE OLARTE Y EMMA GALINDO

del grupo "Vi degradado cercano al A".

La proporción tan elevada de cepas resistentes al cloranfenicol, así como la uniformidad del grado de resistencia y el fagotipo, permiten concluir que la epidemia de fiebre tifoidea ha sido causada por una cepa única, entremezclándose con casos endémicos como era de esperarse. Hasta donde sabemos, se trata de la primera epidemia de fiebre tifoidea originada por *S. typhi* resistente al cloranfenicol. Diversas publicaciones han informado acerca del hallazgo de cepas de *Salmonella typhi* resistentes a este antibiótico, en diferentes regiones de Asia y Africa, principalmente en la India y Nigeria,²⁶⁻²⁹ y más recientemente en otros países,²³ pero sin llegar a extenderse en escala apreciable. En México, aparentemente todos los cultivos de *S. typhi* estudiados antes de esta epidemia se habían mostrado invariablemente sensibles al cloranfenicol.³⁰⁻³²

Por último, es importante hacer hincapié en la repercusión que este fenómeno de resistencia de *S. typhi* al cloranfenicol ha tenido en el tratamiento de la enfermedad, lo que ha obligado a los clínicos a echar mano de otros medicamentos aparentemente menos efectivos.

Conclusiones

El desarrollo de dos epidemias de extensas proporciones, una de disentería y otra de fiebre tifoidea, causadas por cepas con idéntico patrón de resistencia a múltiples agentes antimicrobianos (CM, TC, SM, SU), en un corto periodo, ponen de relieve el peligro que representa la aparición de este tipo de resistencia en bacterias enteropatógenas de elevada virulencia, particularmente en países con condiciones sanitarias propicias a su propagación.

La rapidez en la diseminación de la epidemia de fiebre tifoidea recientemente observada en México, así como su extensión y el fracaso en el tratamiento de la enfermedad con cloranfenicol, son causa de verdadera preocupación. La posibilidad de su introducción a otros países ha quedado comprobada con la importación de la cepa epidémica mexicana de *S. typhi* a los Estados Unidos de América (siete casos) e Inglaterra (dos casos).

Desde hace varios años se ha venido llamando la atención sobre la aparición creciente, en la ciudad de México, de cultivos de *Shigella*, *Salmonella* (serotipos de origen animal) y *Escherichia coli*, resistentes a diversos agentes antimicrobianos. Estudios de laboratorio han demostrado el carácter genético del fenómeno e indican la facilidad con que los factores R, responsables de esta resistencia en la mayoría de los casos, se transmiten de una especie bacteriana a otra. La recombinación espontánea de estos factores en la naturaleza, favorecida por el uso extenso de los antibióticos, probablemente ha traído como consecuencia la adquisición por el bacilo de Shiga y por *Salmonella typhi* del plásmide o episoma que determina la resistencia múltiple, encontrada en las cepas epidémicas. Es importante recordar que factores con propiedades genéticas semejantes son capaces también de transferir caracteres de virulencia, como es la producción de enterotoxinas por *Escherichia coli*,³³ observada también en el bacilo de Shiga.³⁴

Se ha señalado, igualmente desde hace varios años,⁴ la necesidad ahora apremiante de que se detenga el uso indiscriminado de los antibióticos y otros agentes antimicrobianos, so pena de llegar a hacerlos inútiles, como ha quedado de ma-

nifiesto en las dos epidemias que se relacionan. La venta libre de estos medicamentos, así como su prescripción excesiva y a veces injustificada por parte del cuerpo médico, son realidades que vivimos en muchos de los países de la América Latina, lo que aunado a la elevada prevalencia de las infecciones intestinales en la región, ofrece las condiciones ideales para el desarrollo e incremento de este problema de la resistencia, el que continuará en aumento a menos que se tomen las medidas adecuadas para evitarlo.

REFERENCIAS

- Olarte, J.: *Sensibilidad de algunas bacterias patógenas intestinales para las sulfonamidas y antibióticos*. Rev. Invest. Clin. (Méx.). 4: 245, 1952.
- Olarte, J., y De la Torre, J. A.: *Resistance of Shigella flexneri to tetracyclines, chloramphenicol and streptomycin. A study of 131 freshly isolated strains*. Amer. J. Trop. Med. & Hyg. 8:324, 1959.
- 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.
- Olarte, J.; Galindo, E., y Joaquín, A.: *El problema de la resistencia de las bacterias enteropatógenas a los antibióticos de uso común*. Excerpta Medica Internacional Congress, Series No. 127, 1965, p. 225.
- Olarte, J.: *Quimioterapia de las salmonelosis*. GAC. MÉD. MÉX. 99:642, 1969.
- Mitsuhashi, S.: *Transferable drug resistance factor*. R. Baltimore, University Park Press, 1971.
- Olarte, J., y Galindo, E.: *Factores de resistencia a los antibióticos encontrados en bacterias enteropatógenas aisladas en la ciudad de México*. Rev. lat-amer. Microbiol. 12:173, 1970.
- Evans, J.; Galindo, E.; Olarte, J., y Falkow, S.: *Beta-lactamase of R factors*. J. Bacteriol. 96:1441, 1968.
- Mata, L. J.; Gangarosa, E. J.; Cáceres, A.; Perera, D. R., y Mejicanos, M. L.: *Epidemic Shiga bacilla dysentery in Central America. I. Etiologic investigations in Guatemala, 1969*. J. Infect. Dis. 122:170, 1970.
- Gangarosa, J.; Perera, D. R.; Mata, L. J.; Mendizábal-Morris, C.; Guzmán, G., y Barth Reller, L.: *Epidemic Shiga bacillus dysentery in Central America. II. Epidemiologic studies in 1969*. J. Infect. Dis. 122:181, 1970.
- Mata, L. J.; Cáceres, A.; Fernández, R.; Torres, F. M.; Cordon, M., y Rosales, R.: *Avances sobre el conocimiento de la disentería en Guatemala*. Rev. lat-amer. Microbiol. 14:1, 1972.
- Farrar, W. E., Jr., y Eidson, M.: *R Factors in strains of Shigella dysenteriae type 1 isolated in the Western Hemisphere during 1969-1970*. J. Infect. Dis. 124:327, 1971.
- Olarte, J.; Varela, G., y Galindo, E.: *Infección por Shigella dysenteriae 1 (bacilo de Shiga) en México*. Bol. Med. Hosp. infant. (Méx.). 28:605, 1971.
- Olarte, J.; Varela, G., y Galindo, E.: *Infecciones recientes por el bacilo clásico de Shiga (Shigella dysenteriae tipo 1) observadas en México*. Bol. Med. Hosp. infant. (Méx.). 27:699, 1970.
- Olarte, J., y Varela, G.: *Clasificación de 626 cultivos de Shigella aislados en niños con diarrea en la ciudad de México*. Rev. Inst. Salub. Enf. Trop. (Méx.). 13:65, 1953.
- Olarte, J.: *Las infecciones por Shigella en la ciudad de México*. Bol. Med. Hosp. infant. (Méx.). 17:17, 1960.
- Gordon, J. E.; Ascoli, W.; Pierce, V.; Guzmán, M. A., y Mata, L. J.: *Studies of diarrheal disease in Central America. VI. An epidemic of diarrhea in a Guatemalan highland village, with a component due to Shigella dysenteriae, type 1*. Amer. J. Trop. Med. Hyg. 14:404, 1965.
- Block, N. B., y Ferguson, W.: *An outbreak of Shiga dysentery in Michigan, 1938*. Amer. J. Pub. Health 30:43, 1940.
- Rivera-Barrios, G.: *Siete casos de shigelosis causados por bacilo Shiga aislados en la Ciudad de México*. Prensa méd. mex. 19:1, 1954.
- Bessudo, D.; Olarte, J.; Mendoza-Hernández, P.; Galindo, E.; Carrillo, J.; Gutiérrez-Trujillo, G., y Kumate, J.: *Aislamiento de Salmonella typhi resistente a altas concentraciones de cloranfenicol—epidemia de fiebre tifoidea—México, 1972*. Bol. Ofic. Sanit. Panam. En prensa.
- "Boletín Informativo", Dirección General de Investigación en Salud Pública, Secretaría de Salubridad y Asistencia, México, D. F., 10 de septiembre de 1972.
- Morbidity and Mortality, Center for Disease Control, U.S.P.H.S. 21:27 (Sept. 23), 1972.
- Anderson, E. S., y Smith, H. R.: *Chloramphenicol resistance in the typhoid bacillus*. Brit. Med. J. 2:329, 1972.
- Jackson, G. G., y Finland, M.: *Comparison of methods for determining sensitivity of bacteria to antibiotics in vitro*. A.M.A. Arch. Int. Med. 88:446, 1951.
- Gangarosa, E. J.; Bennett, J. V.; Wyatt, C.

- Pierce, P. E.; Olarte, J.; Mendoza-Hernández, P.; Vázquez, V., y Bessudo, D.: *An epidemic-associated episome ?* J. Infect. Dis. 126: 215, 1972.
26. Murti, B. R.: *Resistance of Salmonella typhi to chloramphenicol.* J. Clin. Path. 15:544, 1962.
27. Njoku-Obi, A. N., y Njoku-Obi, J. C.: *Resistance of Salmonella typhosa to chloramphenicol.* J. Bacteriol. 90:552, 1965.
28. Chancra, R. K.; Manchanda, R.; Bahkoo, O. N., y Aggarwal, K. C.: *Chloramphenicol-resistant enteric fever with hematological complications in a child* Indian J. Pediat. 32:313, 1965.
29. Nare, I. J.: *Drug resistance in Salmonella typhosa.* South. Afr. Med. J. 41:703, 1967.
30. Olarte, J., y Figueredo, G.: *The sensitivity of Salmonella typhi to Synnematin B and other antibiotics. A study of forty freshly isolated strains.* Antib. & Chemo. 5:162, 1955.
31. Olarte, J., y Mayés, O.: *La sensibilidad de S. typhi, S. typhimurium, Sh. flexneri y E. coli (enteropatógeno), al cloranfenicol, a la tetraciclina y a la combinación de estos dos antibióticos.* Bol. Med. Hosp. infant. (Méx.). 14:589, 1957.
32. Olarte, J.; Galindo, E., y Joaquín, A.: *Sensitivity of Salmonella, Shigella, and enteropathogenic Escherichia coli species to cephalotin, ampicillin, chloramphenicol, and tetracycline.* Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 1962, p. 787.
33. Smith, H. W., y Halls, S.: *The transmissible nature of the genetic factor in Escherichia coli that controls enterotoxin production.* J. Gen. Microbiol. 52:319, 1968.
34. Keush, G. T.; Mata, L. J., y Grady, F.: *Shigella enterotoxin: isolation and characterization.* Clin. Res. 18:442, 1970.

Apenas habrá enfermedad que importe tanto conocer en todos sus detalles al médico jurista como la epilepsia, lo cual proviene de ser varias y muy intrincadas las cuestiones administrativas y judiciales á que puede dar lugar a esta enfermedad, ya porque la simule alguno para escapar al sorteo militar u obtener una licencia absoluta en el servicio de las armas, ya porque la pretesten en su defensa los mayores criminales; precisamente aquellos cuyos hechos han horrorizado más a la sociedad con las circunstancias especiales de que van complicados. Tal excusa no es rara en la práctica, y es que ya nadie ignora que la epilepsia se complica frecuentemente de locura, la que conduciendo a veces a ejecutar actos que la ley condena, excusa a los desgraciados cuyas facultades afectivas o morales se hallan encadenadas a su perturbación intelectual. (*Lecciones sobre la Epilepsia, considerada bajo el punto de vista de la Medicina legal, dadas en la Escuela de Medicina de México por el profesor del ramo, D. Luis Hidalgo Carpio, los días 20 y 22 de Setiembre de 1869.* GAC. MÉD. MÉX. 5:134, 1870.)