

PERSPECTIVAS EN MEDICINA

LA LUCHA ENTRE BACTERIAS Y ANTIBIOTICOS *

I EL IMPACTO DE LOS ANTIBIOTICOS SOBRE LAS ENFERMEDADES VENEREAS

ADOLFO PÉREZ-MIRAVETE ‡

Todo aquel que se interese por la salud pública, y pocos serán los que puedan permanecer indiferentes ante un problema que afecte a su propia comunidad, concordará con la opinión de Mahones,¹ quien afirma que "es un raro privilegio el ser testigo del desarrollo de una arma terapéutica revolucionaria y subsecuentemente observar su impacto sobre la salud de una población". Este fenómeno que ha podido contemplarse en unos pocos años al presenciar el efecto de los antibióticos, ha originado cambios que no sólo se reflejan en la supresión o modificación de las enfermedades infecciosas, sino que ha

trascendido a todas las actividades humanas en forma tal que bien pudiera hablarse no sólo de cambios en la actividad médica, sino de cambios más ampliamente considerados como de carácter social. Basta pensar en aquellos países subdesarrollados en los que su exuberante patología infecciosa hacía que la esperanza de vida escasamente alcanzaría los 30 años y que actualmente se acerca a los 60, crean una plétora humana con nuevos problemas económicos y sociales.²

El grupo de enfermedades venéreas es un modelo extraordinario para estudiar estos cambios, en donde el impacto de los antibióticos puede observarse sobre dos efectos fundamentales, el primero en relación con la disminución de la incidencia, y el segundo con respecto a la reducción de la gravedad o el potencial patógeno de

* Presentado en sesión ordinaria de la Academia Nacional de Medicina, el 16 de octubre de 1974.

‡ Académico numerario. Dirección General de Investigación en Salud Pública. Secretaría de Salud y Asistencia.

la infección individual. Puede considerarse un tercer efecto, íntimamente ligado a los anteriores, si se toma en cuenta que la terapéutica efectiva y oportuna puede ser capaz de lograr una rápida esterilización o, al menos, una disminución notable de la población microbiana infectante y reducir la oportunidad de transmisión.

Aunque no es el primer antibiótico descubierto, como es frecuente escuchar, sí el primero que fue empleado con amplitud, la penicilina ha tenido influencia preponderante en el grupo de las enfermedades venéreas, en donde ha modificado ostensiblemente la historia natural de dos de los más importantes integrantes del grupo, la sífilis y la gonorrea. El primer informe del uso de los antibióticos en el tratamiento de la sífilis apareció en 1943, pero no fue sino hasta el año siguiente cuando se logró establecer un esquema terapéutico útil para la sífilis primaria.

Grandes esperanzas se cifraron en un medicamento como la penicilina, dice Mahoney, prácticamente atóxico y capaz de esterilizar en forma rápida la lesión inicial, bloqueando así la transmisión, por lo que no es extraño que cuando la industria farmacéutica fue capaz, en 1944, de proveer ampliamente el antibiótico, la penicilinoterapia se erigió en el tratamiento de elección en la sífilis, lugar del que no ha sido desplazada hasta la fecha.

El impacto fue estruendoso; para darse cuenta de ello basta seguir las estadísticas obtenidas en el Departamento de Salud Pública de Nueva York en los primeros nueve años de la postguerra, contados a partir de 1946. La incidencia de la lesión primaria, el factor más importante en la diseminación, bajó 90 por ciento, con disminución de 78.5 a 7.7 en la tasa específica por 100 000 habitantes. La sífilis

primaria latente descendió de 95.0 a 27.1, la enfermedad congénita de 7.2 a 4.9, y durante el mismo periodo, la admisión de pacientes mentales de etiología sífilítica en los habitantes especializados de la misma ciudad, disminuyó de 384 a 167.

El entusiasmo era desbordante; quien no se atrevía a hablar de una erradicación total de la enfermedad, cuando menos apuntaba la posibilidad del control total de la misma. Las cosas no han transcurrido en forma tan placentera y aunque es obligatorio admitir una franca declinación en las formas clínicamente evidentes de la sífilis, tales como las manifestaciones primarias y secundarias, las formas congénitas, la cardiovascular y algunos tipos de neurosífilis, es manifiesta la resistencia de las formas no aparentes o latentes de la misma afección, que se ponen en evidencia por reacciones serológicas, lo que constituye un gran reservorio de sífilis latente, que amenaza con ser un problema potencial de salud pública que podrá manifestarse ulteriormente como sífilis tardías.

En el caso de la gonorrea, el impacto de la penicilina se manifestó por un efecto de otra naturaleza; aquí la disminución de incidencia no fue tan aparente como lo fue la reducción en la gravedad de la enfermedad y la supresión de una gran proporción de lesiones producto de la generalización de la infección o de la tendencia a la evolución crónica de la misma. Hay que anotar un hecho que explicaría el que no se haya observado una caída tan dramática de las curvas de frecuencia y es que de hecho ya se contaba con agentes quimioterápicos efectivos en el tratamiento de las gonococcias desde 1935, cuando se generalizó el uso de las sulfonamidas. La modificación más aparente, al comprobarse en 1941 la efectividad de la penicilina

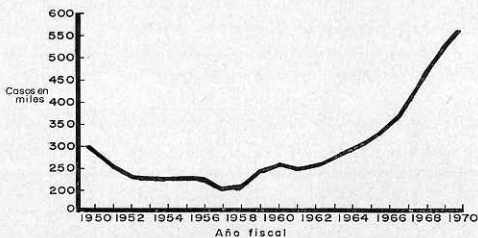
como agente terapéutico en el tratamiento de las infecciones gonocócicas, fue la casi desaparición de los cuadros de generalización, tales como las inflamaciones pélvicas de esta etiología, las artritis y las endocarditis o las secuelas graves, como las oftalmías.

La rápida esterilización de las secreciones y la abolición de los cuadros crónicos que perpetuaban el peligro de transmisión, lógicamente deberían haber dado lugar a una rápida declinación de la incidencia, que no se ha visto en forma tan clara y, si es verdad que en los últimos años se han sumado factores de índole social que han influido en forma decisiva en la evolución histórica del padecimiento, también contribuyen otros de más difícil comprensión.

En la actualidad se admite que existe una serie de razones que explican no sólo la existencia de gran número de casos de gonorrea en la mayor parte de los países del mundo, sino su tendencia creciente (fig. 1). Opiniones conservadoras señalan una incidencia anual de 2 000 000 de casos en los Estados Unidos de América,³ y la Organización Mundial de la Salud considera que más de 100 millones de casos son denunciados anualmente en todo el mundo.⁴ Las razones aducidas más comúnmente son el breve periodo de incu-

bación; la frecuencia de la infección asintomática en las mujeres, lo que crea un gran reservorio infeccioso; la carencia de una inmunidad natural o adquirida; el empleo generalizado de anovulatorios y anticonceptivos, que han estimulado la promiscuidad sexual al vencer el miedo al embarazo; los cambios en los conceptos de moralidad social, particularmente en cuanto al comportamiento sexual; la apatía e ignorancia en relación con el manejo y prevención de estas enfermedades, no sólo entre el público sino aun entre los médicos privados, que tratan cerca de 80 por ciento de los casos,^{5, 6} y por último, aunque parecer ser el más importante, la pérdida gradual de la susceptibilidad de *Neisseria gonorrhoeae* a la penicilina y otros antibióticos.

Es necesario mencionar que el comportamiento de *Neisseria gonorrhoeae* en relación con la penicilina ha tenido mucho de peculiar. En la actualidad el médico ya está familiarizado con la rápida selección de cepas resistentes a antibióticos en cuanto éstos son empleados en una comunidad de huéspedes, sean animales o humanos, como sucede con *Staphylococcus aureus*; así mismo, se ha observado la aparición de un factor extracromosomal de resistencia, que se introduce de súbito en una población parasitante, seleccionándola en



1 Gonorrea. Casos informados. (E.U.A., 1950-1970).
Fuente: Lucas, J. B.^{1c}

un ambiente apropiado saturado de antibióticos, como ha sucedido con organismos entéricos del tipo de *Shigella dysenteriae* 1 o *Salmonella typhi* de la cada vez más ampliamente llamada "cepa mexicana", pero pocas veces se ha encontrado un patógeno resistente a antibióticos que se seleccione con tal lentitud como *N. gonorrhoeae*.

Antes de 1955 eran muy pocos los que admitían la existencia de cepas de gonococos resistentes a penicilina, ya que prácticamente no las había. Cuando aparecían artículos que afirmaban la existencia de casos resistentes al tratamiento, se trataba siempre de explicarlo con múltiples argumentos, tales como la existencia concomitante de organismos productores de penicilinas en el mismo alojamiento del gonococo, lo que inducía la destrucción del antibiótico; o la confusión de *N. gonorrhoeae* con otros *Neisseriae* o especies de la tribu *Mimeae* de mayor resistencia, y aun la falta de reproducibilidad de las pruebas de sensibilidad a antibióticos. Más tarde, en 1960, Gangarosa y Cary⁷ afirmaban, en un artículo crítico sobre la situación titulado *Validez de los informes sobre gonococos resistentes a penicilina*, que la resistencia del gonococo a la penicilina no había sido probada y por lo tanto se negaban a aceptar la existencia de cepas con estas características.

A pesar de lo anterior, poco a poco se fueron acumulando evidencias que parecían contradecir este punto de vista. En 1954, once años después de haberse iniciado el uso de la penicilina en el tratamiento de la gonorrea, Love y Finland⁸ demostraron que de 106 cultivos probados por ellos, la totalidad era inhibida por 0.06 unidades de penicilina por mililitro, o aún menos. Dos años después, Thayer y

col.⁹ informaron que 22 por ciento de los gonococos probados por ellos requerían 0.2 unidades de penicilina por mililitro para lograr su inhibición. En 1963, Reyn,¹⁰ una autoridad en la materia, después de estudiar las cepas aisladas en Dinamarca, advirtió que 56 por ciento de sus cultivos eran más resistentes a la penicilina que los aislados en 1944 (cuadro 1).

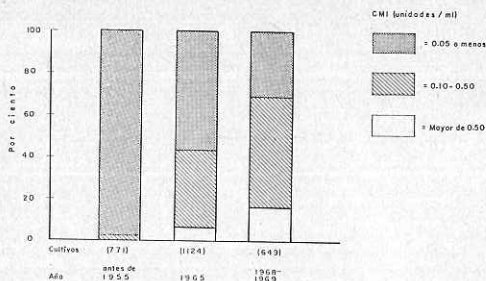
Todos los datos anteriores, y muchos más que aparecieron en la literatura mundial, ameritaron una revisión, de la que se encargaron Martin y col.,¹² con cepas conservadas en el C.D.C. desde 1955, obteniendo los resultados expresados en la figura 2. Se observa que, hasta 1955, la concentración mínima inhibitoria era menor de 0.05 unidades/ml., con pocas excepciones (0.6 por ciento). En 1965 ya había una buena proporción de cepas (42 por ciento) que sólo se inhibían con 0.10 a 0.50 μ /ml. y al menos 5 por ciento requerían más de 0.50 μ /ml. Entre 1968 y 1969 la proporción de las cepas de resistencia media subió a 65 por ciento y las de mayor resistencia a cerca de 15 por ciento, llegándose al extremo de obtenerse cepas resistentes a 3.5 μ /ml. descritas por Schroeter y Lucas.¹³ Admitido así el hecho de que se estaban seleccionando cepas resistentes, que fue seguido por la observación de que éstas no tenían una distribución geográfica homogénea,¹³ había que preguntar ¿por qué esta selección se ha hecho con tanta lentitud, y cuáles fueron las causas que propiciaron el fenómeno?

Algunos datos se obtuvieron en forma temprana, ya que desde 1944, Frish y col.¹⁴ intentaron obtener *in vitro* cepas resistentes a penicilina, por 25 pases a través de medios conteniendo cantidades subinhibitorias crecientes del antibiótico, sin

Cuadro 1 Distribución potencial de cepas de acuerdo con los valores de la concentración mínima inhibitoria (CMI)

Autores	Cepas aisladas en	Número de cepas	Porcentaje de cepas sensibles a las siguientes CMI (UI/ml.) de penicilina						
			>1.0	1.0	0.5	0.25	0.125 0.100	0.06 0.05	0.03 0.025
Reyn, Korner y Bentzon (1958)	1944 Din.	90							49.3
Lankford (1945)	1945 E.U.A.	100							11
Romansky y Robin (1947)	1947 E.U.A.	53						9.4	54.7
Del Love y Finland (1955)	1947 E.U.A.	104							1
Del Love y Finland (1955)	1949 E.U.A.	52			2	2	10	37	49
Marcuse y Hussels (1954)	1950-52 Alem.	232				0.4	15.9	74.5	9.1
Schümmer y Hubbes (1951)	1951 Alem.	100				2	5	27	66
Schreus y Schümmer (1951)	1951 Alem.	100				1	7	53	39
Del Love y Finland (1955)	1954 E.U.A.	106							3
Reyn, Korner y Bentzon (1958)	1957 Din.	103		12	3	3	8	46	28
Craddock-Watson y col. (1958)	1957-58 Ing.	200		2.5	8	8.5	6	23	52
Curtis y Wilkinson (1958)	1957 Ing.	302		1.6	12.6	5.3	5.6	6.6	68.3
Hirsch y Finland (1960)	1958-59 E.U.A.	157			0.6	8.3	15.9	10.8	64.2
Roiron y col. (1961)	1958-60 Fran.	327	1	0.3	4.6	5.5	16.2	22	50.4

Fuente: *Reyn, A. y col.*¹¹



2 Susceptibilidad de cultivos de *N. gonorrhoeae* obtenidos de pacientes de clínica de rutina.

Fuente: Schroeter, A. L. y Lucas, J. B.¹³

obtener éxito alguno después de los 25 pases. Con más paciencia, Bahm y col. obtuvieron, después de 32 semanas de repetir el pase cada 48 horas, una cepa que crecía en medio conteniendo 2 unidades del antibiótico por ml.⁶ Se pudo así observar que la selección de organismos resistentes a penicilina es mucho más difícil que la de resistentes a sulfanilamidas o a otros antibióticos como las tetraciclina, lo que confirma el dato epidemiológico, ya que la selección de resistentes a tetraciclina en la naturaleza ha sido mucho más rápida, como puede observarse en el cuadro 2.

Conociendo estos datos, se pueden explicar los mecanismos de selección de las

cepas penicilinoresistentes en la naturaleza, si se toman en cuenta varias circunstancias favorables. En primer lugar, las variaciones individuales que se presentan en personas que han recibido una inyección de penicilina. En la figura 3, se muestran las concentraciones sanguíneas obtenidas en ocho individuos que han recibido 2.4 millones de penicilina G procaína acuosa. Se puede apreciar la extraordinaria variación en los niveles sanguíneos obtenidos una hora después de haber inyectado el antibiótico, que van de 1 µg./ml., hasta 7 µg./ml. Hay que tomar en cuenta, además, que para lograr un tratamiento efectivo se requiere que los niveles sanguíneos sean 3 a 10 veces mayores que la concentración mínima inhibitoria, ya que la conjugación con proteínas obstaculiza el acceso de droga libre al sitio de alojamiento del parásito.

En la actualidad se emplean muy frecuentemente las penicilinas benzílicas y otras penicilinas de absorción lenta, que producen niveles sanguíneos bajos y prolongados, lo que se considera que *in vivo* condiciona un ambiente muy apropiado para la selección de cepas resistentes.^{2, 7} La vieja idea, apropiada en su tiempo, de que 300 000 unidades de penicilina cura-

Cuadro 2 Sensibilidad a tetraciclina de los gonococos obtenidos de 2 099 pacientes

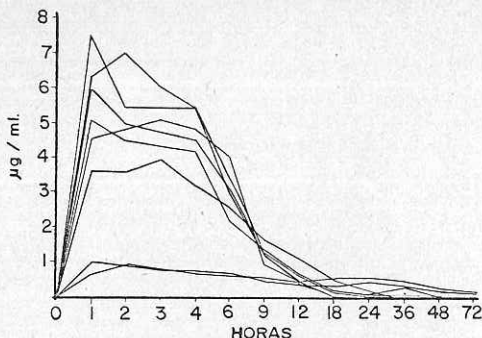
Año	Concentración (µg./ml.)		
	0.250	0.500	1.0
1965	77 *	11	12
1966	71	13	16
1968	41	18	41
1969	51	11	38
1970	16	17	67

* Cifras dadas en por ciento.

Fuente: Lucas, J. B.⁶

3 Niveles séricos de penicilina en ocho pacientes masculinos después de inyectar 2.4 millones de unidades de penicilina G procaína acuosa (300 000 μ /ml.) por vía intramuscular.

Fuente: *Schroeter, A. L. y Lucas, J. B.*¹²



ban una gonorrea, debe ser sustituida por las dosis actualmente recomendadas por el Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos de América, 2.4 millones de unidades de penicilina G procaína acuosa para el tratamiento del hombre y 4.8 millones para la mujer. Los tratamientos combinados con tetraciclinas (1.5 g. iniciales y 4 dosis diarias de 0.5 g., hasta llegar a 9 g.) o espectinomocina (2 y 4 g. por vía intramuscular para hombres y mujeres, respectivamente) parecen evitar la emergencia de cepas resistentes.

La automedicación —problema grave en México— contribuye ampliamente a la selección de resistentes, ya que generalmente se usa el antibiótico en dosis y forma inadecuadas.

Antes de terminar, valdría la pena hacer un comentario sobre la situación que guardan las enfermedades venéreas en México y apreciar la necesidad de que estos padecimientos sean vigilados con mayor acuciosidad. De acuerdo con Vilchis y col.:¹⁵ "En 1971 la sífilis y la gonorrea conjuntamente ocuparon el séptimo lugar entre las enfermedades transmisibles notificadas, por lo que constituyen un se-

rio problema de salud pública para el país". Lo que es más, aunado al pobre sistema de notificación existente, está el hecho de que las enfermedades venéreas, por causas obvias, se notifican aún menos. En los Estados Unidos de América se ha calculado que los enfermos de estos padecimientos son atendidos por el médico privado en 79 por ciento de los casos y que éste notifica al Servicio de Salud Pública únicamente 17 por ciento de los casos que llegan a sus manos.¹⁶ Es factible que la situación sea similar en México en cuanto a la atención privada de los casos, pero es aún más lamentable lo que respecta a la notificación, que prácticamente se reduce a cero, por lo que se considera que el problema en México sufre aún más del llamado "efecto *iceberg*" y es bastante mayor que lo que se admite oficialmente. Si a ello se agregan peculiaridades ya que van siendo excepcionales en el mundo, como es la existencia del libre mercado de antibióticos, que propicia la automedicación, se tiene que admitir que el problema merece más atención que la que se le ha dado hasta ahora tanto en forma oficial como privada.

Cabe hacer énfasis sobre algunos aspectos prácticos que no deben olvidarse. La resistencia a la penicilina exhibida por algunas cepas de *Neisseriae gonorrhoeae*, cada vez más numerosas, es una característica relativa y no uniforme. Las concentraciones mínimas inhibitorias requeridas para inhibir la reproducción de la mayor parte de las cepas pueden alcanzarse con la administración de suficiente cantidad del antibiótico, en forma soluble, por lo que la penicilina no ha dejado de ser el antibiótico de elección en el tratamiento de la gonorrea. En casos de resistencia a penicilina, o de hipersensibilidad a la misma, existen numerosos antibióticos que pueden emplearse como es suficientemente conocido.¹⁷

Es indispensable revisar el problema de la resistencia del gonococo a la penicilina en cada región geográfica, y en México es más importante aún, dadas las condiciones particulares que están operando en la selección de resistentes. Existe la impresión, según el doctor José Morales, Director del Centro de Adiestramiento y Laboratorio "Dr. Eliseo Ramírez", de que en México no se presentan gonorreas que resistan el tratamiento de 2.4 millones de unidades de penicilina en el hombre y 4.8 millones en la mujer, lo que haría pensar que la prevalencia de cepas de alta resistencia no es un problema grave; sin embargo, esto debe ser comprobado en forma inobjetable, haciendo muestreos periódicos y midiendo la resistencia *in vitro* por métodos perfectamente comprobados y con cepas de referencia como testigos.^{11, 18} La determinación de resistencia con los métodos usualmente empleados en los laboratorios clínicos, de la difusión en disco, no tiene ninguna utilidad para evaluar el problema.

REFERENCIAS

1. Mahoney, J. F.: *The effects of the antibiotics on the concepts and practices of public health*. En: *The impact of the antibiotics on medicine and society*. Galdston, I. (Ed.). Nueva York, Intern. Univ. Press Inc., 1958.
2. Hobson, L. B.: *The effects of the antibiotics on society*. En: *The impacts of the antibiotics on medicine and society*. Galdston, I. (Ed.). Nueva York, Intern. Univ. Press. Inc. 1958.
3. V. D. Fact Sheets. 27th ed. U. S. Dept. of Health Educations and Welfare, Public Health Service, Health Service and Mental Health Administration, Center for Disease Control. State and Community Service Division, Venereal Diseases Branch. Atlanta, 1970.
4. Editorial: *Venereal diseases*. *Lancet* 1:691, 1971.
5. Campos Salas, A.: *Las enfermedades venéreas como problema de salud nacional e internacional*. *Salud Púb. Méx.* 13:41, 1971.
6. Lucas, J. B.: *Gonococcal resistance to antibiotics*. *South. Med. Bull.* 59:22, 1971.
7. Gangarosa, E. J. y Cary, S. G.: *Validity of the reports of penicillin-resistant gonococci*. *JAMA* 173:1808, 1960.
8. Love, B. D. y Finland, M.: *Susceptibility of Neisseria gonorrhoeae to eleven antibiotics and sulfadiazine*. *Arch. Intern. Med.* 95:66, 1955.
9. Thayer, J. D.; Field, F. W.; Magnason, H. J. y Carson, W.: *Sensitivity of gonococci to penicillin and its relation to treatment failures*. *Antibiot. Chemother.* 1:306, 1957.
10. Reyn, A.: *Current problems in the diagnosis and therapy of gonorrhoeae from the laboratory point of view*. *Acta Derm. Venereol.* 43: 380, 1963.
11. Reyn, A.; Bentzon, M. W.; Thayer, J. D. y Wilkinson, A. E.: *Bull. Wld. Health Org.* 32:471, 1965.
12. Martin, J. E.; Lester, A.; Price, E. V. y Schmale, J. D.: *Comparative study of gonococcal susceptibility to penicillin in the United States, 1955-1969*. *J. Infect. Dis.* 122: 459-462, 1970.
13. Schroeter, A. L. y Lucas, J. B.: *Gonorrhea. Diagnosis and treatment*. *Obstet. Gynecol.* 39: 274, 1972.
14. Frish, A. W.; Behry, B. y Edwards, R. B.: *The susceptibility of sulfonamide-resistant gonococci to penicillin*. *Amer. J. Syph. Gonorr. Ven. Dis.* 28:627, 1944.
15. Vilchis Villaseñor, J.; Verástegui, C.; González Galván, A.; Campos Salas, A. y López Arce, A.: *Las enfermedades venéreas como problema de salud pública*. Memorias de la I Convención Nacional de Salud. México, Secretaría de Salubridad y Asistencia, 1973.
16. Fleming, W. L.; Brown, E. J. y Donohue, J. F.: *National survey of venereal diseases*

treated by physicians in 1969. JAMA 211: 1827, 1970.

17. Phillips, I.; Rimmer, D.; Ridley, M.; Lynn, R. y Warren, C.: *In vitro* activity of twelve

antibacterial agents against *Neisseria gonorrhoeae*. Lancet 1:263, 1970.

18. Reyn, A.: *Laboratory in gonococcal infections*. Bull. Wld. Health Org. 32:449, 1965.

II BASES DEL TRATAMIENTO ANTITUBERCULOSO

LUIS F. BOJALIL *

Por definición, se consideran como agentes antimicrobianos todas aquellas sustancias capaces de inhibir el crecimiento de los microorganismos.

La actividad *in vitro* de los antimicrobianos no siempre representa la eficiencia de un agente dado, debido a que *in vivo* el resultado de la quimioterapia está determinado por una serie compleja de interacciones entre la droga, el microorganismo y el huésped. Es necesario el entendimiento de esta interacción para sustentar sobre bases racionales la quimioterapia de las infecciones.

En esta comunicación se intentará analizar las características de los agentes antituberculosos, del bacilo tuberculoso y de la relación que se establece entre el huésped y el parásito, para tratar de deducir la estrategia presente y las perspectivas futuras del tratamiento de la tuberculosis.

La terapéutica antituberculosa

En 1945 se dispuso por primera vez de un agente terapéutico específico, la estreptomina, pero su uso fue restringido por la aparición de cepas resistentes durante el tratamiento y por su toxicidad. La verda-

dera revolución de la quimioterapia antituberculosa vino con la introducción de la isoniazida, un compuesto químico altamente efectivo, poco tóxico, de fácil administración y bajo precio. Las características de este fármaco han hecho posible los tratamientos ambulatorios y su uso en quimioprofilaxis está bien establecido.

Otros medicamentos de valor en el tratamiento de la tuberculosis son el ácido p-aminosalicílico (PAS), el etambutol, la capreomicina, la etionamida, la cicloserina, la pirazinamida y otras, que usadas en diferentes tipos de combinaciones y circunstancias hacen obtener resultados excelentes en el tratamiento de la tuberculosis. La rifampicina, introducida más tarde, ha mostrado ser una droga antituberculosa de alto valor.

Parasitismo intracelular y extracelular

Las bacterias que crecen extracelularmente producen daño sólo cuando permanecen fuera de los fagocitos, pero son destruidas tan pronto son ingeridas por ellos, mientras que aquellas bacterias que presentan parasitismo intracelular son capaces de reproducirse dentro de los mismos fagocitos. Estas últimas bacterias, parási-

* Académico numerario. Del Departamento de Ecología Humana. Facultad de Medicina. U.N.A.M.

tas intracelulares, tienden a producir enfermedades de tipo crónico, como la tuberculosis, a diferencia de las bacterias extracelulares, que tienden a producir enfermedades agudas. El tratamiento de estas enfermedades crónicas con parasitemia intracelular dependerá no sólo de la acción del agente quimioterapéutico sobre la bacteria en particular, sino de su capacidad para atravesar las membranas celulares. Un ejemplo muy claro está en el mecanismo de acción de la estreptomycin y de la isoniazida, ambas drogas son bactericidas a las concentraciones usadas, pero la isoniazida es capaz de atravesar con facilidad la membrana celular y por lo tanto suprime, en condiciones ideales, el crecimiento de micobacterias en el interior mismo de los fagocitos, acción que no se logra con el uso de estreptomycin, bien por que no atraviesa la membrana celular o bien por ser inactivada por metabolitos intracelulares.

Resistencia microbiana a drogas, importancia clínica y epidemiológica

La aparición de cepas resistentes a los agentes quimioterapéuticos es un fenómeno general entre las bacterias, el cual se realiza por varios mecanismos, de los cuales la selección es uno de los más importantes, y que además es precisamente el que condiciona la resistencia del bacilo tuberculoso. Lo anterior implica que no toda la población microbiana es genéticamente homogénea, o sea que algunas bacterias dentro de la enorme población bacteriana son insensibles al agente quimioterapéutico; el antimicrobiano, a las dosis acostumbradas, es capaz de eliminar la mayor parte de los microorganismos, pero algunos de ellos logran sobrevivir y

a partir de esas bacterias, que resistieron la acción de los agentes antimicrobianos, se origina la población microbiana resistente. Esto tiene importantes implicaciones en la tuberculosis.

En la tuberculosis es frecuente que coexistan varias lesiones a la vez y la probabilidad de aparición de cepas resistentes durante el tratamiento es diferente en cada lesión porque, en parte, dicha probabilidad está condicionada por el número de bacterias presentes. En las lesiones cavitadas, donde se encuentra gran cantidad de bacilos, podría esperarse que la resistencia aparezca en un tiempo más corto que en otras lesiones con menor cantidad de bacilos; así, después de cierto tiempo de tratamiento, se podrían encontrar lesiones que ya no evolucionan favorablemente por contener bacilos resistentes, al lado de otras en donde todavía es eficiente el mismo agente quimioterapéutico.

La aparición de resistencia tiene un significado diferente de acuerdo con la droga que se esté usando y mantiene relación con la actividad del agente quimioterapéutico y los niveles sanguíneos que se pueden alcanzar con el mismo.

Con estreptomycin es necesario alcanzar niveles mínimos 1 $\mu\text{g./ml.}$ de suero para que tenga acción bactericida; a dosis menores el número de bacterias insensibles será también mayor. De esta manera, cuando la resistencia de las bacterias aumenta diez veces, es necesario alcanzar concentraciones de 10 $\mu\text{g./ml.}$ para lograr su inhibición, lo que no siempre resulta fácil. Por otro lado, en el caso de la isoniazida, la concentración inhibitoria es apenas de 0.1 $\mu\text{g./ml.}$ y un aumento de diez veces en la resistencia podría ser cubierto con una dosis de 1 $\mu\text{g./ml.}$ que se alcanza con relativa facilidad; entonces, la isonia-

zida puede ser usada por tiempos mucho más prolongados que la estreptomomicina.

El amplio uso de los agentes quimioterapéuticos puede conducir no sólo a la emergencia de resistencia, sino también a infecciones por cepas resistentes; sin embargo, es necesario aclarar que en poblaciones bacterianas, como es el caso de las micobacterias que originalmente son sensibles a los agentes quimioterapéuticos usuales, las mutantes resistentes supuestamente tienen un valor de supervivencia menor, de otra manera las cepas resistentes serían las predominantes en la naturaleza. De aquí se deduce que si, por ejemplo, la estreptomomicina dejara de usarse por un tiempo prolongado, los bacilos tuberculosos estreptomomicino-resistentes deberían desaparecer en algún tiempo. Ya son casi 30 años de uso de agentes quimioterapéuticos en tuberculosis y en los laboratorios se puede comprobar el aislamiento de un gran número de cepas resistentes; sin embargo, la población infectada primariamente con este tipo de cepas es relativamente baja, porque según los datos disponibles no llega a 4 por ciento. Esto podría explicarse en base a lo asentado anteriormente, es decir, al supuesto del menor valor de supervivencia de las cepas resistentes con respecto a las sensibles, y también porque existe la posibilidad de que la enfermedad se manifieste sólo mucho tiempo después de la infección, lapso más que suficiente para que desaparezcan las bacterias resistentes infectantes.

Prevención de resistencia

No existe ningún método efectivo para evitar o disminuir la aparición de mutantes resistentes en una población microbiana, pero algunas medidas pueden tomarse

para evitar la selección. Las medidas más importantes son las siguientes:

1. El mantenimiento de una elevada concentración de la droga durante el tratamiento. Esta medida es efectiva en el caso de la isoniazida porque las mutantes resistentes del bacilo tuberculoso se hacen más insensibles a esta droga por acumulación de pequeños incrementos en cada mutación sucesiva; sin embargo, no es tan eficiente en el caso de la estreptomomicina, con la que se observan mutaciones que en un solo paso pueden alcanzar altos niveles de resistencia.

2. Un método más general es el uso de una terapéutica combinada, basada en una deducción genética simple: si de 10^6 células muta una y resulta resistente a la droga A, y de 10^7 muta una desarrollando resistencia a la droga B, entonces sólo una de 10^{13} células desarrollará ambas mutaciones; si se usan tres drogas la posibilidad de aparición de una mutante resistente es prácticamente nula. Esta forma de tratamiento se ha usado con éxito en tuberculosis, combinando isoniazida, estreptomomicina y PAS o isoniazida y rifampicina u otras asociaciones de diversos agentes antifímicos.

Inmunidad y tratamiento

Los mecanismos de inmunidad son factores importantes que deben considerarse en el tratamiento de la tuberculosis. Por más eficiente que sea el tratamiento, frecuentemente éste no elimina todas las bacterias de las lesiones tuberculosas, bien sea porque los medicamentos no actúan sobre los bacilos que no se reproducen o bien porque no alcanzan a llegar a todos los sitios donde se encuentran los bacilos. En ciertas lesiones tuberculosas existe cier-

ta cantidad de bacilos metabólicamente inactivos por no haber en ellas las condiciones adecuadas para su reproducción; además, también existen bacilos inactivos que se presentan como consecuencia del tratamiento mismo. Los medicamentos disminuirán considerablemente el número de bacilos, pero no tendrán acción sobre aquellos que se encuentran en estado inactivo. Los mecanismos de inmunidad celular en tuberculosis eliminarán a estos microorganismos, o al menos evitarán que su metabolismo se reactive; para que esto pueda suceder es necesario que la quimioterapia sea prolongada por meses. Efecti-

vamente, se ha notado una gran eficiencia con tratamientos adecuados de dos años, ya que se obtiene un elevado número de curaciones y escasas recaídas.

Perspectivas. Las perspectivas del tratamiento de la tuberculosis son excelentes, el conocimiento de los mecanismos de acción de las drogas, su farmacología, la respuesta del huésped, la aparición de nuevos antifímicos, están permitiendo un mejor tratamiento de los enfermos. Cabe afirmar que si se dispusiera de los recursos necesarios, con un trabajo bien planeado, se podría disminuir la frecuencia de tuberculosis en un tiempo razonable.

III INFECCIONES POR BACTERIAS GRAM-NEGATIVAS

JOSÉ RUILOBA *

Numerosos estudios publicados, tanto en el país como en el extranjero señalan el incremento que, en los últimos años, han adquirido las infecciones por gérmenes gram-negativos.

Si se hace una revisión acerca de la evolución de las infecciones en los hospitales en los últimos decenios, se podrá observar que, las debidas a gérmenes poco comunes en el medio ambiente, como el tétanos y la gangrena, casi han sido erradicadas; que otras, como la erisipela, la fiebre puerperal y la neumonía neumocócica, gracias a los recursos terapéuticos actuales y a la escasa resistencia de los estreptococos y de los neumococos, han sido reducidas al mínimo. Pero en cambio,

los gérmenes del grupo de las enterobacterias, las pseudomonas y los estafilococos son en la actualidad los microorganismos que causan la gran mayoría de las infecciones en los centros de asistencia médica.

Hasta hace poco menos de un decenio los estafilococos habían adquirido un marcado predominio, las cepas infectantes eran cada vez más numerosas y resistentes, y fueron motivo de atención especial en el mundo entero. Se estudiaron cuidadosamente las características biológicas del germen, se perfeccionó su clasificación, su relación de huésped-parásito y se descubrieron los mecanismos de transmisión. Estos conocimientos llevaron a la aplicación de medidas preventivas adecuadas y al descubrimiento de medicamentos útiles contra esas cepas resistentes; con todo ello

* Académico numerario. Del Instituto Nacional de la Nutrición.

Cuadro 1 Microorganismos aislados en enfermos con diferentes infecciones en el Instituto Nacional de la Nutrición

	1950	1960	1971-72
<i>Escherichia coli</i>	61	52	34
<i>Klebsiella-aerobacter-serratia</i>	24	26	37
<i>Proteus</i> sp.	28	23	25
<i>Seudomonas</i>	6	12	18
<i>Staphylococcus aureus</i>	26	48	24

se ha logrado que las infecciones estafilocócicas sean menos frecuentes y su tratamiento más efectivo que hace diez años.

Esa primacía temporal, los estafilococos la han cedido a las bacterias gram-negativas que en la mayor parte de las veces causan infecciones de origen endógeno, debido a que, como sabemos, son gérmenes habituales, potencialmente patógenos, que viven en las cavidades del organismo y que por circunstancias especiales, se diseminan y ejercen una acción patógena (cuadro 1).

Antes de tratar con más detalle el tema de la lucha entre microorganismos y antibióticos, es conveniente señalar algunos aspectos del medio ambiente y del huésped, que también son factores de interés que intervienen o participan en esta lucha.

Es indudable que en la actualidad llega a los centros asistenciales un mayor número de enfermos susceptibles a estas infecciones, por gram-negativos: niños prematuros, ancianos, personas con enfermedades crónicas avanzadas o mal atendidas, como las cirrosis, las neoplasias, las colagenosis, la diabetes y otros padecimientos metabólicos, en quienes sus mecanismos naturales de defensa están considerablemente disminuidos.

A mayor abundamiento, todos estos enfermos son sometidos a numerosos procedimientos de diagnóstico, muchos de ellos complicados y laboriosos, y mientras mayor es la gravedad o más difícil establecer el diagnóstico, mayor es el número de estudios que se les practican, lo que indudablemente aumenta los riesgos de provocar una enfermedad infecciosa.

Es evidente que las intervenciones quirúrgicas son cada vez más agresivas, más frecuente el acceso a las cavidades que alojan gérmenes potencialmente patógenos, así como la extirpación o manipulación de órganos vitales; todo ello modifica el equilibrio ecológico en el huésped, reduce los mecanismos de defensa y facilita la infección.

Lo mismo podemos añadir en el caso de los enfermos que son sometidos a radiaciones, a tratamientos con corticosteroides, inmunosupresores y medicamentos citotóxicos, en quienes las condiciones ya precarias, favorecen la diseminación y la patogenicidad de estos bacilos gram-negativos.

Además de la influencia de estos factores huésped y ambiente, en la etiología de las infecciones, es obviamente interesante revisar el papel que en estos cambios les corresponde a los microorganismos y a los antimicrobianos.

Cuadro 2 Gérmenes predominantes en los hemocultivos de un hospital general *

	1961	1964	1970
<i>Escherichia coli</i>	11%	10.3	11.9
<i>Klebsiella-aerobacter-serratia</i>	5.9	14.5	18.3
<i>Proteus</i>	2.7	14.5	18.3
<i>Seudomona</i>	4.7	5	10.6
<i>Staphylococcus</i>	20	13.9	10.6

* Universidad de Minnesota.

Los estudios estadísticos de numerosos hospitales en diferentes países, señalan en forma impresionante, que las bacteremias producidas por gérmenes gram-negativos han aumentado en los últimos años y que continúan aumentando, principalmente desde que se emplean los medicamentos antimicrobianos de manera tan extensa e indiscriminada (cuadro 2).

Cuadro 3 Microorganismos aislados en urocultivo. Instituto Nacional de la Nutrición

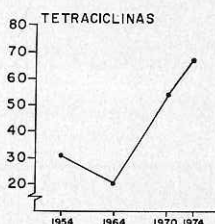
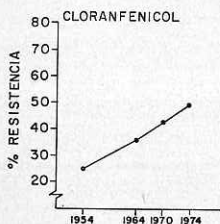
	1954	1961	1964	1972	1974
<i>Escherichia coli</i>	52.5	64.2	65.3	59.6	52.7
<i>Klebsiella-aerobacter-serratia</i>	28.6	18.9	28.5	14.3	23
<i>Proteus</i>	14	10	8	15.6	16
<i>Pseudomona</i>	1.1	1.6	8	1.6	2.4

La mayoría de estos microorganismos gram-negativos viven como saprófitos en las cavidades del organismo, principalmente en el intestino; de ellos el colibacilo ha sido siempre causa importante de bacteremias e infecciones urinarias; sin embargo, otros como los *Proteus*, el grupo *Klebsiella-Aerobacter-Serratia*, las pseudomonas, el enterococo y algunos menos conocidos como la *Herela* y los bacteroides, han aumentado no tanto en su frecuencia como en la gravedad de las infecciones que originan (cuadro 3).

Ha sido común la observación de que cuando aparece un nuevo antimicrobiano en la terapéutica clínica contra ciertas especies de microorganismos, su efectividad es hasta de un 100 por ciento, pero a medida que se generaliza su empleo, la eficacia va descendiendo, empiezan a aparecer cepas cada vez más numerosas y más resistentes, hasta llegar al grado de que el medicamento deja de ser útil. Tal es el caso de las sulfanilamidas en el tratamiento de la gonorrea y de la fenoximetilpenicilina en las estafilococcias.

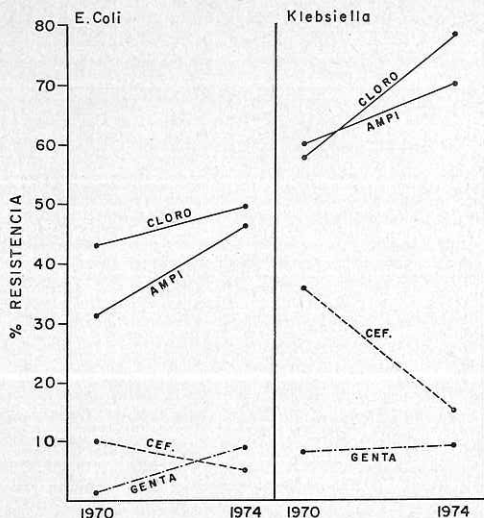
Variaciones de este tipo han sido observadas en el departamento de Microbiología del Instituto Nacional de la Nutrición, en donde se hacen revisiones periódicas para conocer la frecuencia y la susceptibilidad de los gérmenes que rutinariamente se aíslan de los cultivos obtenidos de enfermos con infecciones de diversa índole. Se presentan a continuación algunos datos que ejemplifican claramente lo que está sucediendo en este hospital y que es semejante a lo que se ha referido (fig. 1 y 2). Más que insistir sobre estos cambios, de todos conocidos, cabe considerar y hacer algunas observaciones sobre su causa y las predicciones que pueden hacerse al respecto.

Quizá el factor principal que limita la eficacia de los antimicrobianos frente a las bacterias y que ha cambiado la etiología



1 Resistencia de *E. coli* (Instituto Nacional de la Nutrición).

2. Evolución de la resistencia *in vitro*. (Instituto Nacional de la Nutrición.)



de las infecciones, sea consecuencia del mal uso que se hace de ellos; es común que se administren en las infecciones virales de las vías respiratorias, en las diarreas por intoxicaciones con alimentos o en otras inespecíficas, en las falsas infecciones de las vías urinarias y en todo cuadro febril de etiología indeterminada. Esto coloca al antimicrobiano en condiciones desfavorables pues los microorganismos, por mutación o transferencia, van adquiriendo resistencia hasta hacerlo ineficaz.

Es difícil predecir si esta situación será reversible, y hasta qué grado. Algunas experiencias señalan que cuando un antimicrobiano deja de usarse por algún tiempo en un medio hospitalario o en la población general, vuelven a aparecer cepas de especies que originalmente fueron susceptibles.

También es posible que en esta lucha logren encontrarse sustancias químicas o de otra índole que logren hacer reversible esta resistencia, o bien que continúen apareciendo nuevos antimicrobianos, químicos o biológicos, para los cuales no exista aún resistencia. Sin embargo, los descubrimientos de la farmacología han disminuido su ritmo, pues la mayoría de los nuevos antibióticos son meras variaciones de una fórmula original, en que se modifican algunas de sus propiedades farmacológicas, pero no su espectro antimicrobiano, ni su mecanismo de acción sobre la célula bacteriana.

Mientras esta lucha continúa, los clínicos deben insistir en que el uso de los antimicrobianos procure ser racional, con indicaciones precisas, por tiempo limitado y a dosis suficientes considerando cada caso en forma particular.

IV INFECCIONES POR BACTERIAS GRAM-POSITIVAS

PABLO MENDOZA-HERNÁNDEZ *

El contenido filosófico del tema es insoslayable. Su planteamiento, a más de tres decenios de introducida la terapéutica con antimicrobianos, obliga a meditar en la estimación de sus rendimientos. Surgen dos interrogantes: ¿Con el empleo de antibióticos se ha logrado abatir la letalidad de las enfermedades producidas por bacterias gram-positivas? ¿La incidencia de estos padecimientos ha descendido paralelamente a su aplicación?

Las bacterias que no han desarrollado resistencia a la acción de los antibióticos, como el estreptococo beta hemolítico del grupo A y el neumococo, han perdido importancia clínica; en cambio, el estafilococo *aureus* y otros microorganismos, que adquieren a menudo resistencia a estos medicamentos, han logrado sobresalir en la patología infecciosa, y ahora imperan, al reemplazar a los gérmenes susceptibles, sobre todo como problemas de infección nosocomial.

En 1973, en el Hospital de Infectología del Instituto Mexicano del Seguro Social, hubo 171 casos de septicemia diagnosticados bacteriológicamente, exceptuando la fiebre tifoidea. El estafilococo *aureus*, coagulasa positivo, ocasionó 26 infecciones sistémicas (15.2 por ciento del total), y el estreptococo beta hemolítico del grupo A, solamente produjo un caso de septicemia. El cultivo de médula ósea en estos enfermos tuvo un rendimiento de 3.1 por ciento en el aislamiento de bacte-

rias gram-positivas; muy inferior al hemocultivo, que fue positivo en 15.8 por ciento de los casos.

En el mismo año, se hallaron 73 heridas quirúrgicas infectadas por *Staphylococcus aureus*, coagulasa positivo; en 24 casos el cultivo del exudado purulento exhibió a la bacteria en desarrollo puro.

El Departamento de Salud de los Estados Unidos de América,¹ en una publicación sobre infecciones nosocomiales ocurridas en el último semestre de 1973, comunica que el estafilococo coagulasa positivo causó 9.5 por ciento de todas las septicemias, el estreptococo cooperó con 2 por ciento y el neumococo con 1.5 por ciento.

Las bacterias gram-positivas produjeron 13 por ciento de todas las infecciones sistémicas nosocomiales, cifra ligeramente inferior al 15.8 por ciento encontrado en el Hospital de Infectología. En la misma fuente de información se hace saber que 17 por ciento de las infecciones de heridas quirúrgicas fueron causadas por estafilococo, 3.5 por estreptococos y 0.5 por ciento por neumococo. Como dato curioso, *Escherichia coli* originó la misma cifra de infecciones quirúrgicas que el estafilococo.

El fenómeno de interacción entre bacterias gram-positivas y antibióticos no debe analizarse en forma genérica; existen, por lo menos, tres modelos diferentes, que se valorarán por separado.

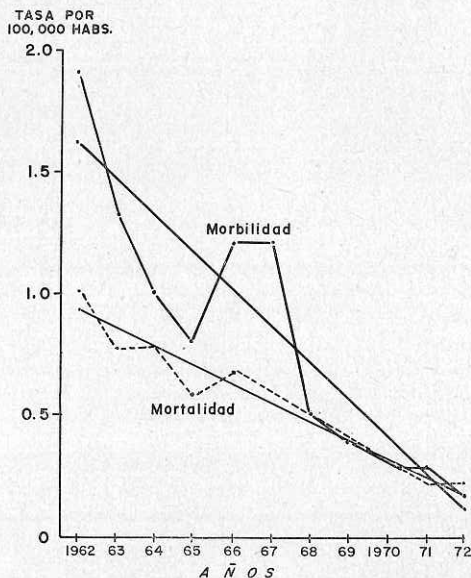
El primer modelo está representado por el estreptococo beta hemolítico del grupo A. Esta bacteria, por su letalidad en infecciones sistémicas, ocupaba el segundo

* Académico numerario. Del Hospital de Infectología. Centro Médico La Raza. Instituto Mexicano del Seguro Social.

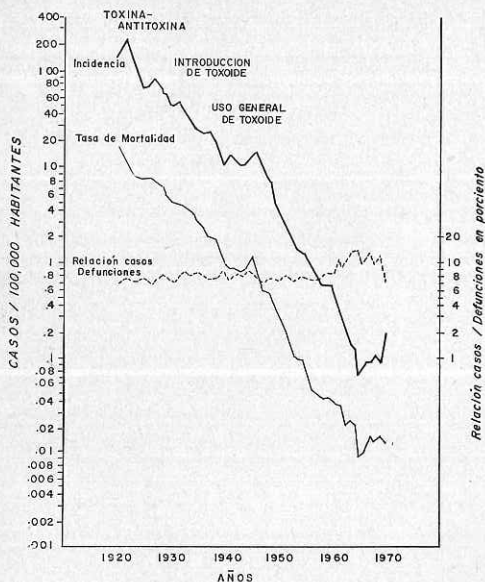
lugar en importancia. Keefer y col.² refieren que la tasa de letalidad en 246 casos de septicemia por estreptococo beta hemolítico, registrados en el Boston City Hospital, fue superior a 70 por ciento. En 1935, este microorganismo ocasionó, en el mismo hospital, 18 por ciento de todas las septicemias y casi 25 por ciento del total de las defunciones producidas por esas enfermedades. Estas proporciones cayeron con el empleo de las sulfas, ya que la incidencia de septicemia por estreptococo bajó a 4 por ciento del total de infecciones sistémicas y las defunciones a 7 por ciento, en 1941. Con el uso de penicilina el descenso continúa, y en 1955, únicamente el uno por ciento de las septicemias son atribuidas al estreptococo y entre ellas

no se registran casos de muerte. En la actualidad, gracias a los antibióticos, las infecciones por estreptococo beta hemolítico tienen muy buen pronóstico; con la penicilina es fácil aniquilar esta bacteria en los sitios de infección y, en consecuencia, es altamente eficaz en la profilaxis de la fiebre reumática. Sin embargo, el tratamiento temprano impide la inducción de inmunidad específica, por lo que no es raro observar infecciones repetidas por el mismo tipo antigénico del germen.

El arquetipo del segundo modelo es *Corinebacterium diphtheriae*. En la República Mexicana se registraron 127 casos de difteria en 1972. En la figura 1 se puede observar que la incidencia de difteria en el país ha sufrido una disminu-



1 Morbilidad y mortalidad por difteria. (República Mexicana, 1962-1972.)



2 Tasas de incidencia y mortalidad por difteria en los E.U.A.

ción considerable, y que la mortalidad sigue en forma paralela la curva de morbilidad.³

En los Estados Unidos de América, la morbilidad y la mortalidad por difteria han declinado notablemente en los últimos 50 años. Sin embargo, la relación entre casos y muertes se mantiene en cifras cercanas a 10 por ciento. El descenso se inicia con el empleo del complejo toxina-antitoxina con fines profilácticos y las curvas caen más bruscamente con el uso ilimitado del toxoide⁴ (fig. 2).

En la terapéutica de la enfermedad los antibióticos son coadyuvantes, pero de ninguna manera puede sustituir a la antitoxina; solamente apresuran la curación. Estos medicamentos no detienen el pro-

greso de los síntomas, que están relacionados con los efectos de la toxina.

Aun cuando se han utilizado los antimicrobianos para el tratamiento de portadores de *C. diphtheriae* los resultados son desalentadores; su empleo diario por una o dos semanas aparentemente produce la eliminación del microorganismo de la nariz y de la faringe pero, cuando se suspende, reaparece el bacilo.

El ejemplo del tercer modelo es *Staphylococcus aureus*. Las infecciones por esta bacteria han adquirido gravedad creciente en los últimos años, sobre todo en pacientes hospitalizados, recién nacidos y en personas que sufren perturbaciones en sus mecanismos de resistencia como los diabéticos, los que padecen neoplasias malig-

nas, los que reciben medicamentos inmunosupresores y aquellos individuos en situaciones de *stress* importante.

El estafilococo posee capacidades extraordinarias de adaptación a cambios ambientales y para sobrevivir a todas las "balas mágicas" ideadas por el hombre. Además, las infecciones causadas por estafilococos resistentes a los antimicrobianos van en aumento. Sin embargo, no obstante que el estafilococo *aureus* es común en portadores sanos, la enfermedad solamente se observa en personas que se han vuelto vulnerables, como se señaló anteriormente.

El estafilococo ocupa el tercer lugar en importancia como causa de septicemia; en el Boston City Hospital, entre 1934 y 1941, hubo 122 casos con 82 por ciento de letalidad. En 1935 fue la causa de 22 por ciento de todas las septicemias registradas en los Estados Unidos de América y del 18 por ciento de todas las muertes por esta enfermedad; en 1941 la letalidad subió a 29.6 por ciento, y posteriormente, en 1961, la tasa de fallecimientos ascendió a 48 por ciento.

La efectividad de los antibióticos en las infecciones por estafilococos se ha deteriorado por dos mecanismos: *a*) la resistencia de la bacteria a los antimicrobianos, y *b*) mengua del poder de resistencia del huésped. Sin el apoyo de los diferentes mecanismos inmunológicos, los antibióticos son ineficientes, cualquiera que sea la dosis y calidad del fármaco utilizado.

Al iniciarse el uso de la penicilina, cerca de 8 por ciento de las cepas de estafilococo *aureus* eran resistentes; ahora, 70 por ciento de las cepas muestran patrones similares de invulnerabilidad.⁵

De la interacción entre bacterias y antibióticos que inhiben la síntesis de la

pared celular, han resultado las llamadas "formas L", que se definen como bacterias que carecen de pared rígida y cuya morfología, modo de reproducción y estructura de las colonias, están alteradas.

La falta de la pared que les da rigidez a las bacterias explica la mayoría de las propiedades de las formas L: pleomorfismo, filtrabilidad, morfología de las colonias y fragilidad mecánica y osmótica. Las formas L estables carecen totalmente de pared y reciben el nombre de protoplastos; en cambio, las que retienen pequeñas fracciones de pared se denominan esferoplastos. Estos últimos, en ausencia del antibiótico inductor, son capaces de revertir a su forma original. La importancia de este fenómeno es que puede ocurrir en el seno del organismo; así, se han aislado formas L en válvulas del corazón, en riñón, en líquido cefalorraquídeo y, al revertir a la forma primitiva de bacteria, pueden producir recaídas o infecciones de tipo crónico.

Kagan⁶ ha comunicado el aislamiento de forma L de estafilococo, en 33 de 116 cultivos de esputo de pacientes con fibrosis quística; se han reportado así mismo aislamientos en el timo, en abscesos cerebrales, en casos de osteomielitis, en la orina en casos de infecciones recurrentes del conducto urinario y, en el Hospital de Infectología, se aislaron 11 formas L en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con meningoencefalitis purulenta bacteriana.

Las bacterias en forma L modifican su patogenicidad, sus propiedades bioquímicas y, cuando reversion a su forma original, vuelven a manifestar su patogenicidad primitiva. Las formas L producen endo y exotoxina en cantidades aproximadamente iguales a las que produce la bac-

teria de origen. De importancia terapéutica es el cambio que sufren en sus patrones de sensibilidad a los antimicrobianos, ya que resisten a la acción de antibióticos que inhiben la síntesis de la pared, como penicilinas y cefalosporinas, pero son sensibles a los que actúan sobre otras estructuras; sin embargo, al convertirse en bacteria, vuelven nuevamente a adquirir sensibilidad para los antibacterianos de acción sobre pared.

Como comentario final cabe subrayar los siguientes puntos, a manera de contestación a las preguntas formuladas al principio. La morbilidad y la mortalidad de las enfermedades infecciosas producidas por bacterias gram-positivas no han descendido uniformemente; se han abatedo aquellas causadas por microorganismos que no han desarrollado resistencia a los antibióticos, como el estreptococo beta hemolítico del grupo A y el neumococo; sin embargo, no se ha tenido éxito en disminuir la letalidad de aquellas enfermedades causadas por exotoxinas y las infecciones ocasionadas por bacterias resistentes a los antimicrobianos han aumentado en frecuencia y gravedad.

En el tratamiento con antibióticos se debe tomar en cuenta: a) el agente in-

feccioso y su patogenia; b) el sitio de infección, ya que no es igual la terapéutica de una neumonía que la de una infección del sistema nervioso central, aun cuando las dos sean producidas por neumococos, y c) el grado de susceptibilidad del paciente.

El médico debe intervenir inteligentemente en la interacción entre la bacteria y el organismo enfermo, conocer profundamente las interrelaciones que existen entre ellos y potencializar los factores favorables al huésped. Evitar la acción simplista y rutinaria de acomodar patrones de tratamiento para grupos de bacterias.

REFERENCIAS

1. National nosocomial infections study. U. S. Department of Health, Education and Welfare. 1974.
2. Finland, M.: *Changing prevalence of pathogenic bacteria in relation to time and the introduction and use of new antimicrobial agents*. Bayer Symposium III, 1971, p. 4.
3. Boletín Epidemiológico anual de 1972. Salud Púb. Méx. 16:115, 1974.
4. Immunization against disease. U. S. Department of Health, Education and Welfare. 1972, p. 12.
5. Farrer, S. M. y MacLeod, C. M.: *Staphylococcal infections in a general hospital*. Amer. J. Hyg. 72:58, 1960.
6. Daschner, F. D.; Jouja, V. y Kagan, B. M.: *L-forms: Problems and outlook*. Bayer Symposium III, 1971, p. 173.