

# **LA RESISTENCIA BACTERIANA A LOS ANTIBIOTICOS: UN PROBLEMA DE SALUD PUBLICA**

Dr. Rafael T. Darricarrere T. (\*)  
Dr. F. Oswaldo Carmona G. (\*) (\*\*)  
Dra. María Isabel de García (\*\*\*)  
Dra. Laura de Milito (\*\*\*)

El tratamiento y prevención de las enfermedades infecciosas representan dos de los éxitos más dramáticos alcanzados por la ciencia médica, en estos últimos 20 años. Sin embargo, aunque los progresos han sido evidentes, las enfermedades infecciosas no han desaparecido. Numerosos factores han contribuido a este fenómeno y paradójicamente, hay que mencionar entre ellos, los progresos en el campo de la atención médica, la mejoría de los niveles de vida en amplios sectores de la población humana, lo que implica mejor saneamiento, educación y nutrición, como también modificaciones en las posiciones culturales de estos grupos respecto de los procedimientos de prevención y tratamiento. Bajo la influencia de estos factores, se ha producido un cambio en la naturaleza de las enfermedades infecciosas que enfrenta la práctica médica moderna. Estas enfermedades, ahora, son en su mayoría consecuencia de microorganismos que viven en las mucosas y cavidades del hombre, de los que emergen continuamente cepas resistentes a los antibióticos. Por otra parte, la introducción de técnicas diagnósticas y terapéuticas complejas y cada vez más agresivas, han permitido, por un lado, la prolongación de la vida, pero como contrapartida, ha aumentado la susceptibilidad de los pacientes a estos grupos de agentes patógenos. Alguien ha dicho, con mucha razón, que "la guerra no ha terminado y que sólo está cambiando el campo de batalla".

Uno de los problemas más serios que enfrenta el médico, en la actualidad, es la variación que están experimentando diversas especies microbianas respecto de la susceptibilidad a los antibióticos y la aparición, entre estas especies, de cepas con múltiple resistencia. Los ejemplos que analizaremos a continuación representan evidencia clara de lo que pudiera suceder con otras especies bacterianas.

## **STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE**

Es el agente más frecuente de neumonías bacterianas y uno de los más importantes de meningitis. El tratamiento de estas infecciones no preocupaba

---

(\*) Cátedra de Microbiología, Escuela de Medicina " J.M. Vargas". U.C.V.  
(\*\*) Sección Bacteriología, Departamento Patología Clínica, Hospital Vargas,. Caracas.  
(\*\*\*) Instituto Nacional de Dermatología, Curso de Post-Grado "Especialización en Microbiología Médica".

a médicos ni microbiólogos, debido a la elevada susceptibilidad de este microorganismo a la penicilina. Por lo general, la CMI (concentración mínima inhibitoria) era inferior a 0.01 ug/ml. Por esta misma razón, no se practicaban pruebas de sensibilidad, siendo tratadas las infecciones empíricamente, ya que se consideraba que la penicilina era la droga de elección. La aparición de cepas relativamente resistentes a este antibiótico constituía un hecho ocasional (0.1 a 0.5 ug/ml), aunque se conocía la existencia de cepas moderadamente resistentes a tetraciclinas y aminoglicósidos.

En los últimos años, en varias partes del mundo, se empezaron a aislar cepas de *Streptococcus pneumoniae* resistentes a CMI elevadas de penicilina, del orden de 1-4 ug/ml y ya a partir de 1977, en Africa del Sur, Estados Unidos, Inglaterra y otros países, se empiezan a describir cepas con resistencia múltiple, aisladas de pacientes graves, pero también de portadores nasofaríngeos. Los estudios realizados demuestran que estas cepas pertenecen al serotipo 57 y que pueden ser agrupadas en seis patrones diferentes de resistencia: (1) resistentes sólo a penicilina; (2) resistentes a penicilina y tetraciclina; (3) resistentes a penicilina, tetraciclina y cloranfenicol; (4) resistentes a penicilina y cloranfenicol y (5) cepas con resistencia múltiple, incluyendo cefalosporinas y aminoglicósidos, susceptibles sólo a vancomicina, rifampicina, novobiocina y bacitracina. Algunas de estas últimas cepas han presentado resistencia a rifampicina.

Los estudios epidemiológicos han revelado varios hechos importantes de destacar. Las infecciones causadas por estas cepas resistentes han sido aisladas de pacientes hospitalizados, principalmente niños o jóvenes, afectados por infecciones graves y los cuales, previamente, ya habían recibido medicación antibiótica. Por otra parte, estas cepas mostraron grado elevado de transmisibilidad entre los niños, pero no entre los adultos.

La experiencia acumulada ha permitido establecer el siguiente esquema de tratamiento para estas infecciones:

(1) Para cepas con resistencia múltiple, rifampicina y ácido fusídico. Si se presenta resistencia a rifampicina, se recomienda vancomicina.

(2) Para cepas resistentes a penicilina-cloranfenicol o penicilina-cloranfenicol-tetraciclinas, se sugiere eritromicina con rifampicina o ácido fusídico. Si la infección es meningea, rifampicina o vancomicina.

(3) Para cepas resistentes a penicilina o penicilina-tetraciclina, la indicación es eritromicina con rifampicina o con ácido fusídico. Si se trata de meningitis, se debe usar cloranfenicol.

(4) En las infecciones meníngeas, la droga de elección parece ser vancomicina.

Deben tomarse, además entre otras, las siguientes medidas de control: (1) restringir el uso inadecuado o innecesario de antibióticos; (2) vigilancia estricta de las cepas resistentes; (3) aislamiento, si es posible, de los pacientes y portadores y (4) procurar erradicar las cepas con múltiple resistencia.

La alarma que ha creado este fenómeno, cuya difusión en escala mundial aún no ha sido evaluada, ha intensificado el interés por el empleo de las vacunas antineumocóccicas, las que contienen pequeñas cantidades de polisacáridos capsulares, provenientes de los tipos más prevalentes como agentes de infección. La administración de estas vacunas polivalentes produce anticuerpos contra la mayoría de los polisacáridos, siendo esta respuesta suficiente para proteger a un 80% de los vacunados. Esta vacuna, desechada hace algunos años, ocupa ahora, lugar importante como medida de prevención de las infecciones neumocóccicas.

### **NEISSERIA GONORRHOEAE Y NEISSERIA MENINGITIDIS**

La aparición de la penicilina tuvo un efecto dramático en el tratamiento de la uretritis gonocócica, siendo suficiente la administración de 100.000 unidades para su curación. Desde un comienzo, pudo observarse un ligero, pero progresivo aumento en la resistencia del gonococo a la penicilina y a otros antibióticos, especialmente a tetraciclina, estreptomina, eritromicina y cloranfenicol. Sin embargo, se continuó empleando la penicilina como droga de elección, solucionando el problema con el aumento de la dosis a administrar.

A partir de 1976, se comprueba la aparición de cepas de gonococo resistentes a penicilina, debido a su capacidad para producir penicilinas (beta-lactamas). Estudios epidemiológicos prospectivos indican que la frecuencia de estas cepas, en varias partes del mundo, alcanza prácticamente a un 20%, observándose una declinación en los últimos años (16.8%). Estos mismos estudios demuestran que estas cepas productoras de beta-lactamas se han hecho resistentes, también, a tetraciclina (CMI= 1 ug/ml) y a eritromicina (5 ug/ml), lo cual no hace aconsejable su uso.

Felizmente, ha aparecido un nuevo antibiótico, la espectinomicina, del grupo de los aminoglicósidos, con eficacia terapéutica para el tratamiento de infecciones causadas por cepas de gonococo productoras de beta-lactamas. Aunque esta droga es también activa contra algunos cocos Gram positivos, se recomienda emplearla sólo para el tratamiento de uretritis gonocócica provo-

cada por cepas resistentes o que ocurren en pacientes alérgicos a penicilina. Frente a la aparición de cepas resistentes a este nuevo agente terapéutico, debe considerarse cefoxitin y sulfametoxazole-trimetropim, como drogas alternativas.

En Venezuela, aún es bajo el porcentaje de cepas de gonococos antibiótico resistentes. Sin embargo, este hecho puede adquirir, más tarde, mayores proporciones y crear un serio problema, que puede evitarse, mediante el tratamiento adecuado de la infección y el uso racional de los antibióticos.

Como en el caso de *Str. pneumoniae*, se plantea la posibilidad del empleo de vacunas para determinar resistencia específica frente a la infección gonocócica. Pero, aún no se conocen con certeza los determinantes patogénicos de *N. gonorrhoeae* y algunos aspectos de la patogenia de la enfermedad, por esta razón, aún no han sido dilucidados. Sin embargo, en muchas partes se trabaja intensamente sobre este problema, debido a las implicaciones que conlleva la enfermedad y por el hecho de que en alto porcentaje, las infecciones gonocócicas son asintomáticas. Esta investigación ha sido estimulada, por otra parte, por la existencia de vacunas muy eficaces para prevenir infecciones provocadas por un micro-organismo muy cercano al gonococo. En efecto, ya se ha comprobado el valor de vacunas preparadas con polisacáridos de *N. meningitidis* de los grupos A y C y más recientemente del grupo Y.

*Neisseria meningitidis* continúa siendo susceptible a las penicilinas y al cloranfenicol, no habiéndose descrito hasta ahora ninguna cepa resistente a estas drogas. El problema difícil de resolver se refiere al tratamiento de portadores. Es indiscutible la eficacia de las sulfonamidas en la erradicación del meningococo de la nasofaringe de estas personas. La administración de 1-2 gramos de sulfadiazina es suficiente para eliminarlo al término de 48-72 horas. Pero, a partir de 1963 empiezan a aparecer, en número creciente, cepas sulfa-resistentes, especialmente dentro de los grupos B,C e Y, lo cual condujo a no continuar con el empleo de estas drogas en el tratamiento de portadores. Sin embargo, en estos últimos años, se observa un aumento progresivo en la frecuencia de cepas sulfasensibles. Si esta tendencia continúa, es posible que en el futuro las sulfas puedan ser empleadas, nuevamente, en la prevención y tratamiento de las meningococcias.

En la actualidad, la rifampicina es la única droga capaz de eliminar el estado de portador de meningococos. La penicilina, aun a grandes dosis, no logra este propósito. Esto se debe a que la rifampicina, como las sulfonamidas, se concentra en las secreciones bucales en cantidades superiores a las que se requieren para inhibir *in vitro* meningitidis. Pero debe tenerse presente que, en un bajo porcentaje de pacientes, la administración, durante varios días de

este antibiótico, estimula la aparición de cepas resistentes. Por este hecho, debe evitarse el empleo inadecuado que se está haciendo de esta droga en infecciones para las cuales hay otros agentes antimicrobianos eficaces. Esta droga es efectiva en el tratamiento de la tuberculosis y de la lepra. Su uso irracional puede determinar la aparición de cepas resistentes de estas especies bacterianas.

## **HAEMOPHYLUS INFLUENZAE**

Las infecciones por *Haemophylus influenzae* tipo b constituyen un problema que el médico enfrenta todos los días; particularmente el pediatra, ya que este germen puede causar desde procesos leves, como otitis, hasta infecciones tan graves como neumonías o meningitis.

Este microorganismo, inicialmente, fue muy susceptible a la mayoría de las drogas antimicrobianas, mostrando resistencia elevada sólo a las sulfonamidas, en particular, a sulmetoxazole. Posteriormente, se demostró un fenómeno sinérgico de gran interés terapéutico, como es la eficacia de la asociación de sulfametoxazole con trimetropim frente a infecciones por hemófilos.

La gran sensibilidad de *H. influenzae* a ampicilina, justifica el empleo amplio de esta droga en los procesos infecciosos en que se comprueba o sospecha papel etiológico de este germen. Sin embargo, a partir de 1973 se están aislando cepas resistentes por producción de beta-lactamasa. Como en otros casos, surge el fantasma de cepas resistentes. Los médicos deben estar alertas para emplear drogas alternativas cuando existen razones para pensar que un paciente está infectado por una cepa de *H. influenzae* ampicilino-resistente. En esta circunstancia, se recomienda cloranfenicol, eritromicina asociada a sulfixosazole o a la asociación sulfametoxazole con trimetropim.

Un hecho grave, de repercusiones insospechadas, se refiere a que ya se han identificado cepas portadores de factores "R", que codifican resistencia del hemófilo a ampicilina, tetraciclina, cloranfenicol y kanamicina.

En estos últimos años se han venido preparando vacunas a partir de poliribofosfato, componente importante de la cápsula de *H. influenzae*. Se ha demostrado que la administración de dosis de 1 a 100 ug. de este antígeno a niños o adultos tiene capacidad inmunógena y que bien tolerada. La inyección intramuscular de 5 a 25 ugr. produce anticuerpos anticapsulares en el 90% de los niños vacunados, alcanzando títulos que exceden los encontrados en personas que se supone inmunes. La efectividad de la inmunidad así creada ha quedado demostrada en niños menores de 18 meses, en los cuales la vacunación ha prevenido la ocurrencia de septicemias.

## LOS ESTREPTOCOCOS

*Streptococcus pyogenes* es el agente más frecuente de faringoamigdalitis bacteriana. En el comienzo de la quimioterapia, este microorganismo fue muy sensible a las sulfonamidas, y por esta razón, la sulfadiazina fue la droga más empleada en los procesos respiratorios agudos causados por este germen y en la prevención de la enfermedad reumática. La aparición de cepas con elevada resistencia provocó brotes epidémicos, los que se caracterizaron por la gravedad de las infecciones y alta mortalidad. La introducción de la penicilina, en el arsenal terapéutico, puso término a esta situación.

El tratamiento de las infecciones por *Str. pyogenes* no constituye un problema para el clínico porque continúa conservando alta susceptibilidad a la penicilina G, por lo cual es la droga de elección. Por otra parte, es sensible a eritromicina, lincomicina, cefalosporinas, penicilinas semi-sintéticas, cloranfenicol, entre otras drogas. Es evidente, sin embargo, que existe un porcentaje elevado de cepas resistentes a las sulfonamidas y a las tetraciclinas y que, intrínsecamente, estos estreptococos son resistentes a los aminoglicósidos. Finalmente, hay que considerar un porcentaje, por ahora muy bajo, de cepas eritromicina-resistentes.

Los estreptococos del grupo B, relacionados en la última década con sepsis del recién nacido, continúan siendo muy sensibles a las penicilinas y a los antibióticos de uso habitual. La distribución bimodal de las CMI de tetraciclinas, bacitracina y lincomicina, frente a este germen, no representa un problema en la práctica diaria, ya que no son drogas de elección para el tratamiento de estas infecciones.

Las diferentes especies de estreptococos que conforman el llamado "grupo viridans", en un 90% son sensibles a penicilina, hecho de gran significación terapéutica, porque estos microorganismos son los agentes más frecuentes de endocarditis infecciosa subaguda. Por esta razón, es muy importante diferenciar con precisión los agentes de endocarditis y determinar, si pertenecen o no al grupo viridans o al grupo enterococo, cuyas especies son resistentes a penicilina. Como se comprende, el tratamiento y el pronóstico de las endocarditis debidas a estreptococos penicilino sensibles es menos complejo que el de la enfermedad debida a estreptococos penicilino resistentes y el pronóstico, mejor.

Así como es importante la identificación correcta del estreptococo, agente de endocarditis, también lo es la determinación de la susceptibilidad a penicilina. Se considera que son sensibles aquellas cepas que son inhibidas por CMI de penicilina de 0.1 a 0.5 - unidades por ml (0.06 a 0.3 ug por ml) y que son resistentes, aquellas inhibidas por CMI superiores a 0.5 unidades por ml

(0.3 ug/ml). Más o menos un 15% de cepas de *Str. viridans* es inhibido por concentraciones del orden de las 6-12 unidades por ml.

La prevención de endocarditis en pacientes con enfermedad reumática o con cardiopatías congénitas, debe realizarse con administración intramuscular de penicilina benzatínica, ya que ésta no induce resistencia entre las especies de *Str. viridans* de la orofaringe; en cambio, la administración oral diaria de penicilina, sobre todo durante largos períodos de tiempo, induce aparición de cepas resistentes. Como todas estas cepas son susceptibles a eritromicina se recomienda administrar esta droga, durante dos o tres días, cuando pacientes con alto riesgo van a ser sometidos a instrumentación del árbol respiratorio superior, particularmente, a extracciones dentales.

Los estreptococos del grupo D de Lancefield comprenden dos grupos, uno, llamado "enterococo", constituido por *Str. faecalis*, *Str. faecium* y *Str. durans* y otro, denominado "no enterococo", que incluye *Str. bovis* y *Str. equinus*. Este último grupo se caracteriza por su alta sensibilidad a penicilina, comparable a la de los *Str. viridans*.

El grupo enterococo es excepcional en su comportamiento frente a los antibióticos. En efecto, *Str. pneumoniae*, *Str. pyogenes* y las especies del grupo no enterococo son extremadamente sensibles a penicilina y a numerosos otros antibióticos. En cambio, este grupo es, por lo general, resistente a penicilina y a otras drogas. Este hecho, conocido desde la aparición de los antibióticos, condujo al empleo combinado de penicilina y estreptomina en el tratamiento de la endocarditis infecciosa causada por enterococos.

La resistencia de los enterococos a los antibióticos es de dos tipos, "intrínseca" y "adquirida". Resistencia intrínseca, prácticamente absoluta, se presenta frente a penicilinas y cefalosporinas y es de bajo nivel, para los aminoglicósidos y lincomicina/clindamicina. La resistencia adquirida puede presentarse para eritromicina, cloranfenicol tetraciclinas y alcanzar grado elevado, para los aminoglicósidos y lincomicina/clindamicina.

La resistencia a penicilina de los enterococos es el mejor ejemplo de resistencia intrínseca a agentes antimicrobianos. La CMI para la mayoría de los enterococos es 10 o más veces superior que la CMI contra otros estreptococos. Sin embargo, existen discrepancias entre la CMI y la concentración mínima bactericida (CMB) de penicilina contra los enterococos. En términos clínicos, esto significa que aún en concentraciones elevadas, la penicilina es bacteriostática y no bactericida para estos microorganismos. La naturaleza intrínseca de esta característica de los enterococos está demostrada por el hecho que enterococos aislados de poblaciones primitivas, que no han sido expuestas a dro-

gas antimicrobianas, presentan la misma resistencia a penicilina que aquellas cepas aisladas de poblaciones constantemente en contacto con estas drogas.

Los enterococos muestran también resistencia significativa a las penicilinas semisintéticas y a las cefalosporinas, similar a la que tienen a la penicilina natural en el sentido de que esas drogas no son bactericidas, pero combinadas, en dosis relativamente altas, con aminoglicósidos, logran destruir estos microorganismos.

Este fenómeno de la resistencia de los enterococos a los antibióticos tiene gran importancia clínica, porque, como ya se ha dicho, estos microorganismos son agentes de endocarditis infecciosa. Para tratar esta enfermedad, la combinación más empleada es penicilina-estreptomicina, asociación que se usa, aún cuando los estudios de susceptibilidad frente a cada una de las drogas, muestre resistencia. La combinación ejerce un efecto sinérgico bactericida en más o menos los dos tercios de cepas penicilino-resistentes. Cuando las cepas de enterococos no son susceptibles a la combinación penicilina-estreptomicina, ésta última debe ser sustituida por gentamicina. También puede emplearse la combinación de vancomicina a cualquier aminoglicósido.

Estas combinaciones de penicilina a aminoglicósidos deben ser empleadas en pacientes que van a ser sometidos a instrumentación o cirugía abdominal o urogenital, para prevenir la ocurrencia de septicemias por enterococos.

Existen notables diferencias entre las diversas especies de enterococos y su resistencia a los agentes anti-microbianos y a combinaciones sinérgicas de estos. Así, por ejemplo, se sabe que *Str. faecium* es más resistente a la penicilina que *Str. faecalis* y también a la combinación sinérgica de penicilina a concentraciones clínicas adecuadas de kanamicina, tobramicina y otros aminoglicósidos. En realidad, sólo la gentamicina tiene efectos sinérgicos, cuando se asocia a la penicilina, contra *Str. faecium*, tanto in vitro como in vivo.

Un hecho extraordinariamente interesante y de proyecciones clínicas inquietantes, se refiere a la demostración de que la resistencia adquirida de los enterococos a diversos antibióticos es mediada por plasmidios, lo que podría traducirse en la aparición de cepas resistentes a múltiples combinaciones sinérgicas, lo cual se traduciría en ineficacia terapéutica de éstas.

## **STAPHYLOCOCCUS AUREUS**

La gran mayoría de las cepas de *Staphylococcus aureus*, hace más de 30 años, era sensible a penicilina G. Sin embargo, ya en ese tiempo, algunas cepas aparecían muy resistentes, logrando CMI superiores a 25 ug/ml. Pron-

to, este problema adquirió carácter dramático, ya que la CMI para un porcentaje elevado fue del orden de los 250 ug/ml.

La comprobación de que este fenómeno de resistencia se debía a la capacidad de los estafilococos de elaborar penicilinas, estimuló la investigación orientada a obtener drogas activas contra estas cepas, fabricando derivados del núcleo de la penicilina, el ácido 6-aminopenicilánico, con grado elevado de resistencia a la acción de la penicilinasurgieron así las llamadas penicilina "semisintéticas" y entre éstas, algunas con propiedades que les permitían ser eficaces contra cepas de estafilococos productoras de penicilinas. Por lo menos, se han logrado obtener unas 10.000 penicilinas semisintéticas o biosintéticas. Pero sólo un número reducido se emplea en clínica.

Entre estas penicilinas semisintéticas de uso diario, se pueden mencionar la fenoximetilpenicilina o penicilina V, la 2, 6-difenoximetilpenicilina o meticilin, la 5-metil-3fenil-4-isoxazolil penicilina u oxacilin y sus derivados cloxacilina y dicloxacilina, la 2-etoxi-1-naftil penicilina o nafcilin, la alfaáminobencilpenicilina o ampicilina y la alfacarboxibencilpenicilina o carbenicilina. Estas dos últimas drogas, como también otros derivados penicilínicos, tales como ticarcilina, amoxicilina, hetaciclina, poseen espectro amplio de acción, actuando en infecciones debidas a bacterias Gram negativas. Desde este punto de vista, hay que destacar la acción de carbenicilina sobre *Ps. aeruginosa* y de ampicilina, sobre *H. influenzae*.

Meticilin, oxacilina, cloxacilina, dicloxacilina y nafcilin, son llamadas penicilinas "penicilinas-resistentes" por su resistencia a la penicilinas, por lo cual están indicadas en infecciones causadas por estafilococos resistentes a penicilina, aunque su actividad es 10-50 veces menor que la penicilina natural.

La introducción de estas penicilinas alentó la esperanza de que podrían controlar el problema médico que planteaban las cepas de estafilococos penicilino-resistentes. Sin embargo, en Inglaterra, Estados Unidos y otros países, incluso el nuestro, han aparecido cepas resistentes a estas drogas, ocasionando brotes epidémicos, principalmente en clínicas y hospitales. Este problema es grave, porque varios investigadores han demostrado resistencia cruzada con cefalosporinas, las que aparecían como drogas alternativas. Para resolver esta situación, se debe recurrir, en estos casos, a lincomicina, eritromicina, rifampicina y vancomicina.

Recientemente, a partir de 1977, se empieza a describir un nuevo tipo de resistencia del estafilococo a penicilinas y cefalosporinas, denominado "tolerancia". Se refiere al fracaso del antibiótico para destruir el microorganismo in vivo, aunque aparece susceptible a concentraciones bajas de la

droga en las pruebas **in vitro**. En otros términos, estas cepas tienen CMI normales, pero elevadas CMB, siendo la relación entre ellas superior a 32. Estas cepas crecen en el medio desprovisto de la droga. En ocasiones, estas cepas muestran tolerancia cruzada a la vancomicina. En estos casos, las drogas alternativas son rifampicina, gentamicina y cicloserina.

Este fenómeno de la tolerancia se presenta, frecuentemente, en endocarditis infecciosa debido a estafilococos o en casos de septicemia. El médico debe estar alerta, porque las pruebas **in vitro** no detectan el fenómeno. El siguiente ejemplo, descrito por Sabath, ilustra esta situación. Una niña de 17 meses de edad, con extensas quemaduras de tercer grado, presentó un cuadro septicémico debido a *Staph. aureus*. Después de cinco semanas de tratamiento, primero, con cefalosporinas asociadas a gentamicina y más tarde a vancomicina, el cuadro no cedió. La introducción de rifampicina en el plan terapéutico, produjo caída brusca de la temperatura, negativización de los hemocultivos y recuperación total de la pequeña enferma. Después de dos años de terminado este tratamiento, la enferma continúa sana. La conclusión, es que en este caso, los antibióticos empleados en las primeras semanas no actuaron con la eficacia terapéutica esperada, porque los estafilococos eran tolerantes, a ellos. En cambio, la rifampicina permitió la curación, porque esta droga actúa mediante un mecanismo diferente.

En resumen, *Staph. aureus* puede ser resistente a los antibióticos, de tres maneras: (1) intrínsecamente; (2) por producción de beta-lactamasas y (3) por tolerancia.

*Staph. epidemidis*, componente importante de la flora normal de las mucosas y de la piel y agente de infecciones graves en pacientes con inmunodeficiencias o de endocarditis infecciosa subaguda, particularmente en enfermos con implantes valvulares, se comporta como *Staph. aureus* frente a las drogas antibacterianas. Hay que hacer notar sin embargo, que con más frecuencia desarrolla resistencia a eritromicina y tetraciclina.

## **ENTEROBACTERIAS Y OTRAS BACTERIAS GRAM NEGATIVAS**

En 1955, una mujer, con un cuadro disentérico provocado por una cepa de *Shigella*, resistente simultáneamente a sulfonamidas, estreptomina, cloranfenicol y tetraciclina, regresó a Japón desde Hong-Kong. En los años próximos a este hecho, ocurrieron varios brotes epidémicos de shigelosis causados por cepas resistentes con estas características. Es importante señalar que estas drogas, anteriormente, se comportaban con eficacia terapéutica.

Un conjunto de hechos hizo pensar que esta resistencia múltiple no podía ser explicada solamente sobre la base de mutaciones espontáneas de los

microorganismos, que les permitiría desarrollar resistencia para cada una de las drogas. Por una parte, cepas de *Shigellas* antibiótico-susceptibles y antibiótico-resistentes podían aislarse en el curso de un mismo brote epidémico. Por otro lado, el mismo paciente podía eliminar con las heces, tanto cepas sensibles como resistentes. Se demostró, además, que la administración de una droga, por ejemplo, sulfonamida, a un paciente con cepas sensibles, podía inducir rápidamente la aparición de cepas resistentes a cuatro antibióticos diferentes, incluso a algunos no empleados en ese enfermo o durante el curso del brote epidémico. Finalmente, se comprobó que pacientes, con mutantes de *Shigellas* antibiótico-resistentes, eran portadores de cepas de *E. coli* o de otras especies bacterianas con resistencia a las mismas drogas. En contraste con estos hallazgos clínicos, las experiencias in vitro demostraron que el desarrollo de resistencia múltiple, por mutación, se producía muy lentamente, mediante trasposos repetidos del microorganismo a subcultivos conteniendo cantidades gradualmente crecientes de una sola droga. Analizados todos los hechos, tanto desde el punto de vista clínico como de laboratorio, se llegó a la conclusión de que esta resistencia múltiple era transferida por algún tipo de mecanismo genético.

Este mecanismo se conoce actualmente y se sabe que opera mediante el proceso de conjugación sexual bacteriana. Este fenómeno puede producir la transferencia de plasmidios, llamados también factores de transferencia de resistencia y los cuales están constituidos por material genético extracromosómico, que pueden controlar o codificar la resistencia de la célula huésped a uno o más antibióticos. El hecho de que esta transferencia de material no cromosómico pudiera ocurrir entre bacterias de diferentes especies, provocó un tremendo impacto. Este factor de resistencia puede pasar de una *Shigella* a una cepa de *E. coli* o a otra de *Salmonellas* o puede ocurrir, también, en sentido contrario.

Se ha demostrado que la resistencia múltiple a drogas antibacterianas, mediante plasmidios, es un fenómeno de ocurrencia habitual entre las bacterias intestinales de personas sanas, debido a lo que alguien ha denominado "promiscuidad sexual bacteriana".

La magnitud del problema creado por este fenómeno es imprevisible. En 1972 alcanzó niveles dramáticos en México, cuando ocurrió una epidemia de fiebre tifoidea, provocada por una cepa de *Salmonella typhi* resistente a cloranfenicol, tetraciclina, sulfonamidas y estreptomycin. Posteriormente, aparecieron cepas resistentes a ampicilina y kanamicina, las que se propagaron a Estados Unidos.

Por causas similares, el tratamiento de shigelosis plantea varias interrogantes. Ha variado sustancialmente la susceptibilidad de los agentes, ob-

servándose, ahora, porcentajes elevados de cepas resistentes a sulfonamidas, tetraciclinas, cloranfenicol y ampicilina. Por esto, se estima que la terapia antibiótica debe ser reservada sólo para pacientes en los que la enfermedad es grave y en los que las pruebas de laboratorio indican que el agente causal es susceptible a una droga determinada. En Estados Unidos, más o menos el 60% de las cepas de *Shigellas* es resistente a ampicilina, durante muchos años considerada como la droga de elección. En nuestro país, esta proporción es baja, aproximadamente de un 15%. En cambio, el 48% de las cepas es resistente a sulfonamidas.

Estos fenómenos afectan, también, a *Pseudomonas*, *Klebsiellas*, *Enterobacter* y *Serratia*. En un hospital de Caracas, por ejemplo, hemos podido estudiar un brote epidémico de sepsis neonatal provocado por cepas de *K. pneumoniae* con resistencia múltiple y en otro, infecciones bronconeumónicas causadas por cepas de *D. coli* con resistencia a varios antibióticos.

Estos hechos, exigen mayor preocupación de los médicos y hace imprescindible la exigencia del antibiograma en todos los casos de infecciones debidas a bacilos Gram negativos.

Un nuevo grupo de penicilinas, las amidinopenicilinas, han despertado gran interés por su valor potencial en terapéutica. Por primera vez, se dispone de derivados de penicilina con poderosa actividad para las bacterias Gram negativas, con excepción de *Ps. aeruginosa*, *H. influenzae* y *Proteus sp*; y con nula o reducida acción para los cocos Gram positivos, a diferencia de las penicilinas y cefalosporinas, con las cuales, por lo general, sucede lo contrario. Las drogas representativas de este nuevo grupo son menicilinam y pivmecilinam.

## **EL PROBLEMA EN NUESTRO MEDIO HOSPITALARIO**

Nuestro medio hospitalario no escapa al problema de la resistencia bacteriana a los antibióticos. Para ilustrar mejor esta situación, veamos lo que ocurre en un hospital docente de Caracas.

En ese Instituto asistencial, ampicilina es uno de los antibióticos empleados. Sin embargo, el 53% de las cepas de *E. coli*, el 95% de las de *K. pneumoniae*, el 50% de las de *Enterobacter sp*; el 83% de las de *Proteus mirabilis* y el 42% de las de *Proteus indol* positivas, son resistentes a esa droga. Más aún, un 54% de las cepas de *E. coli* es resistente simultáneamente a ampicilina y carbenicilina.

Debe preocupar a nuestros clínicos, la circunstancia de que el 50% de las cepas de *Salmonellas* es resistente a sulfonamidas, pero aún más el hecho de que en proporción de 20% y 30%, lo son para ampicilina y cloranfenicol res-

pectivamente. Ya hemos hecho mención de que un 48% de las cepas de *Shigellas* es resistente a sulfonamidas y un 15% a ampicilina.

El cuadro no es muy diferente respecto de los aminoglicósidos. Más del 50% de las cepas de diferentes especies de enterobacterias, tales como *E. coli*, *Proteus sp.*, *Enterobacter sp.*, y *Salmonellas* son resistentes a kanamicina, alrededor del 25% de ellas, lo es a gentamicina y tobramicina.

*Ps. aeruginosa*, en proporción de un 55%, es resistente a gentamicina y tobramicina y ya, en un 10%, a amikacina uno de los aminoglicósidos más efectivos frente a este microorganismo y de introducción más reciente en el arsenal terapéutico.

Las cepas de *Staphylococcus aureus*, en un 95%, son resistentes a penicilina; pero, además, en proporciones diversas, del orden del 20 a 30%, son resistentes a cefalosporinas, eritromicina, lincomicina y en un 20% a oxacilina. Es indispensable llamar la atención sobre esta última cifra, debido a la resistencia cruzada con cefalosporinas, lo que obliga al uso de drogas de segunda o tercera elección, tales como vancomicina, eritromicina, lincomicina o rifampicina, para el tratamiento de las infecciones estafilocócidas.

Drogas de uso muy amplio en el pasado, como las tetraciclinas, son de utilidad muy limitada frente a infecciones por enterobacterias, ya que alrededor del 70% de las cepas de estas especies es resistente. Nadie discute la utilidad de ellas en el tratamiento de la uretritis no gonocócica, particularmente de la doxiciclina.

Finalmente, en otro hospital del área metropolitana, en diversos porcentajes, cepas de *E. coli* *Enterobacter sp.*, *Klebsiella sp.*; son resistentes simultáneamente a cloranfenicol, cefalosporina y aminoglicósidos.

Si se estableciera un servicio de vigilancia epidemiológica respecto de la resistencia bacteriana a los antibióticos, sin duda, en todo el país se comprobarían cifras similares a las que hemos señalado.

## **EPILOGO**

El uso y selección de los agentes antimicrobianos constituye una tarea, por lo general, difícil y compleja. Las razones son numerosas y muy variadas. Desde un punto de vista histórico, la mayoría de las infecciones que afectaban al hombre era causada por un número limitado de agentes patógenos. Los cuadros clínicos provocados por ellos eran fácilmente diagnosticados por el laboratorio microbiológico. Las tasas de morbilidad y mortalidad causadas por estos agentes fueron reducidas significativamente con la introducción de las sul-

fonamidas y la penicilina. El descubrimiento de la estreptomina aumentó las posibilidades terapéuticas de estas drogas y permitió enfrentar la tuberculosis. La selección de una droga antibacteriana no ofrecía dificultades, dado el número limitado de ellas y su eficacia terapéutica. Una ola de optimismo invadió a la medicina y se llegó a afirmar que las "enfermedades infecciosas habían dejado de ser un problema y que sus agentes habían sido derrotados por estas drogas milagrosas". Pronto, se hizo evidente el error de esta afirmación.

El optimismo inicial fue silenciado por la aparición de cepas de estafilococos resistentes a varias drogas, las cuales fueron responsables de brotes epidémicos de infecciones hospitalarias. Más tarde, otras especies bacterianas empezaron a presentar, en grado y proporción diferentes, cepas resistentes a los antibióticos de uso habitual. Al lado de este fenómeno, los progresos de la medicina permitían modificar sustancialmente el pronóstico de muchas enfermedades, logrando reducir sus tasas de morbilidad y mortalidad. Pero las drogas o procedimientos terapéuticos empleados, por lo general, producían disminución de la resistencia de los pacientes a las infecciones. Y así, repentinamente, la medicina empezó a confrontar un espectro de infecciones, difíciles de reconocer etiológicamente de acuerdo a los patrones vigentes. Los agentes causales no podían ser clasificados en el marco de los gérmenes patógenos conocidos, ya que, en su mayoría, pertenecían a las floras normales del cuerpo humano. Por otra parte, muchas de estas especies mostraban resistencia intrínseca o natural a las drogas antimicrobianas o adquirían rápidamente resistencia a ellas.

En la actualidad, el médico enfrenta dos situaciones, aparentemente contradictorias. Por una parte, un espectro de enfermedades infecciosas en cambio continuo y por otra, un arsenal terapéutico en aumento constante. Y para completar el cuadro y darle mayor dramática, ya sabe que muchos de estos procesos de resistencia son mediados por plasmidios, transferidos durante el proceso de conjugación bacteriana.

Es natural, por lo tanto, formular la pregunta respecto de si aún hay necesidad de nuevos agentes antimicrobianos. En opinión de muchos, sí la hay y por varias razones. Antes que nada, el agente ideal aún no ha sido encontrado. Prácticamente todas las drogas antibacterianas que se emplean en medicina presentan algún tipo de defecto. Algunas son relativamente tóxicas para el hombre; otras frecuentemente dan origen a reacciones alérgicas; otras no se absorben cuando se administran por vía oral, etc. Pero, el hecho más importante es que los microorganismos son seres vivos y por lo tanto, versátiles y capaces de presentar un formidable conjunto de defensas contra las drogas que atentan contra la supervivencia. Si así no lo hicieran, desaparecerían. Por esto, la brillantez de los avances quimioterapéuticos ha sido opacada.

El médico no debe esperar que estos problemas de resistencia bacteriana van a ser solucionados con la aparición de nuevas drogas. Por supuesto, nadie discute la ayuda que éstas prestan. Pero debe entender, de una vez por todas, que la solución reside en el uso racional de ellas. Si el médico emplea el antibiótico adecuado, logra dos propósitos. Primero, tratar una infección específica con un antibiótico específico y segundo, no aumenta la amenaza de la transferencia del factor de resistencia. Debe evitar la conducta tan frecuente de emplear un antibiótico de amplio espectro para "cubrir" todas las posibilidades diagnósticas. Esta actitud puede que produzca la curación de la enfermedad que está tratando, pero al mismo tiempo, puede favorecer la colonización del intestino con bacterias resistentes. Puede ser que éstas no sean patógenas, pero, al transferir esta resistencia a otros gérmenes, provocan, más tarde, infecciones cuya terapéutica será difícil o imposible, ya que la bacteria es resistente a ésta u otras drogas. Esto es lo que amenaza la eficacia de las drogas antibacterianas. Tampoco, el médico tiene que adoptar la actitud que preconizaba cínicamente un farmacólogo, al decir que "es necesario utilizar las drogas nuevas antes de que pierdan eficacia".

El médico debe tener presente que, cuando prescribe un antibiótico, está introduciendo un agente que puede actuar como factor de presión en la selección de mutantes resistentes o como estimulante para transferir resistencia a las drogas antibacterianas en uso.

Por todo esto, el médico debe emplear los antibióticos racionalmente, prescribiéndolos cuando realmente exista una infección y administrándolos sólo o combinándolos adecuadamente, en dosis apropiadas y por vías y lapsos correctos. Debe saber esperar la respuesta terapéutica y no modificar el esquema porque algún signo o síntoma no cedió tan rápidamente como esperaba.

Nadie puede discutir que es verdad que el fenómeno de la resistencia bacteriana ha marcado paralelo con el descubrimiento de nuevos antibióticos, logrando aparentemente su control. Pero, el médico debe estar consciente de que este progreso no va a producir una "panacea" y que tampoco puede continuar indefinidamente. Por lo tanto, su actitud debe ser la de preservar la eficacia de las drogas que ya tenemos, empleándolas lo más inteligentemente posible.