REVISTA MEDICA DE COSTA RICA

Año XXXVIII | SAN JOSE, COSTA RICA | Tomo XVII
Noviembre - Diciembre 1960 - Nos. 318 - 319

Efectividad in vitro de los antibióticos más comunes a varios grupos de microorganismos patógenos

Por

Luis E. Solano Serrano +

y Rodrigo Esquivel Rodríguez +

Hemos venido observando, en las pruebas de sensibilidad a los antibióticos "in vitro", una resistencia francamente alarmante de los microorganismos a éstos, así como el creciente aumento de infecciones principalmente a estafilococos, que nos mueve a la publicación de este trabajo.

Clínicamente se observa resistencia a los antibióticos, sulfamidas u otros quimioterápicos, cuando administrado uno de éstos a un paciente, con la idea de que inhibirá el desarrollo del microorganismo infectante, no lo logra y el microorganismo sigue desarrollándose a su entero placer (2).

Si un antibiótico eficaz "se pone de moda" en un hospital y se administra como norma a todos los pacientes para tratar sus infecciones, al cabo de unos meses se observa un aumento gradual de la resistencia de los estafilococos, a ese antibiótico en particular (2).

A tanto extremo ha llegado esta resistencia, que Miller (2), trabajando con meningococos aislados de líquido céfalo raquídeo, observa en cultivos de segunda generación sobre agar-chocolate con cantidades variables de estreptomicina, colonias de aspecto diferente que no podía trasplantar de nuevo sobre el mismo medio, si éste no contenía estreptomicina. Los meningococos no sólo se habían hecho resistentes en extremo a la estreptomicina, sino que incluso necesitaban de ella como factor de crecimiento.

+ Laboratorio Clínico Central, Caja Costarricense de Seguro Social.

Creemos encontrar en lo anterior una razón que nos explica el por qué de las dificultades con que nos encontramos en ocasiones, para obtener subcultivos de cepas de **Neisseria** y **Mycobacterium** en pacientes politratados, a quienes se les solicita prueba de sensibilidad a los antibióticos.

Para la práctica de estas pruebas "in vitro", debe tomarse el máximo de cuidado de parte del técnico que las practica, pues no sólo pueden darse resultados erróneos si se mezclan diferentes cepas, sino que pueden influir además el medio de cultivo sobre el que realizen las pruebas, así como el método de disco u otro que se utilizare.

MATERIAL Y METODO

Hemos practicado a 250 cepas de bacterias puras aisladas de diferentes orígenes, pruebas de sensibilidad utilizando indistintamente sobre Sensivity test medium (1) ó Trypticase soy agar (3), discos fabricados por Baltimore Biological Laboratory (3), impregnados de los siguientes antibióticos y quimioterápicos:

Penicilina.
Dihidroestreptomicina.
Clortetraciclina (Aureomicina).
Oxitetraciclina (Terramicina).
Tetraciclina (Tetracina, Acromicina, Panmicina, Policiclina, Steclina).
Cloranfenicol (Cloromicetina).
Eritromicina (Ilotícina, Eritrocina).
Novobiocina (Albamicina, cathomycina).
Neomycina (Mycifradin).
Oleandomicina (Matromycina, Romicilina).
Polimixina B (Aerosporina).
Mandelato methenamina (Mandelamina) y
Nitrofurantoina (Furadantina).

En algunos casos se utilizó además, discos impregnados con el patentado "Albamycin-T". No se incluyen en este trabajo los antibiogramas practicados a cepas de **Neisseria** y **Mycobacterium.**

RESULTADOS OBTENIDOS

El número total de cepas aisladas y sus orígenes son resumidos en el cuadro I.

CUADRO I

ORIGENES Y NUMERO TOTAL DE CEPAS AISLADOS

ORIGENES	GRUPO DE MICROORGANISMOS AISLADOS					
	Micrococcus pyogenes var. aureus + 71 cepas	Streptococcus sp. hemolyticus 32 cepas	Escherichia coli 79 cepas	Klebsiella sp. 24 cepas	Proteus sp. 31 cepas	Pseudomonas sp. 13 cepas
ORINA	11	12	65	7	16	3
L.C.R.	1	1				
GARGANTA	2	5	1			
SECRECIONES	19	4	7	5	11	5
LESIONES	24	2	5		2	3
PIEL	7					
ABCESOS	3				2	1
LIQ. PLEURAL						
ESPUTO	4	8	1	12		1

+ Con prueba de coagulasa positiva.

En los gráficos de I a VI representamos la sensibilidad-resistencia de cada grupo de microorganismos a los antibióticos enumerados.

En la terminología "% de sensibilidad", hemos incluido las pocas cepas encontradas como moderadamente sensibles.

GRAFICO 1

SENSIBILIDAD-RESISTENCIA DE 71 CEPAS DE MICROCOCCUS PYOGENES VAR. AUREUS A LOS ANTIBIOTICOS Y QUIMIOTERAPICOS MAS COMUNES

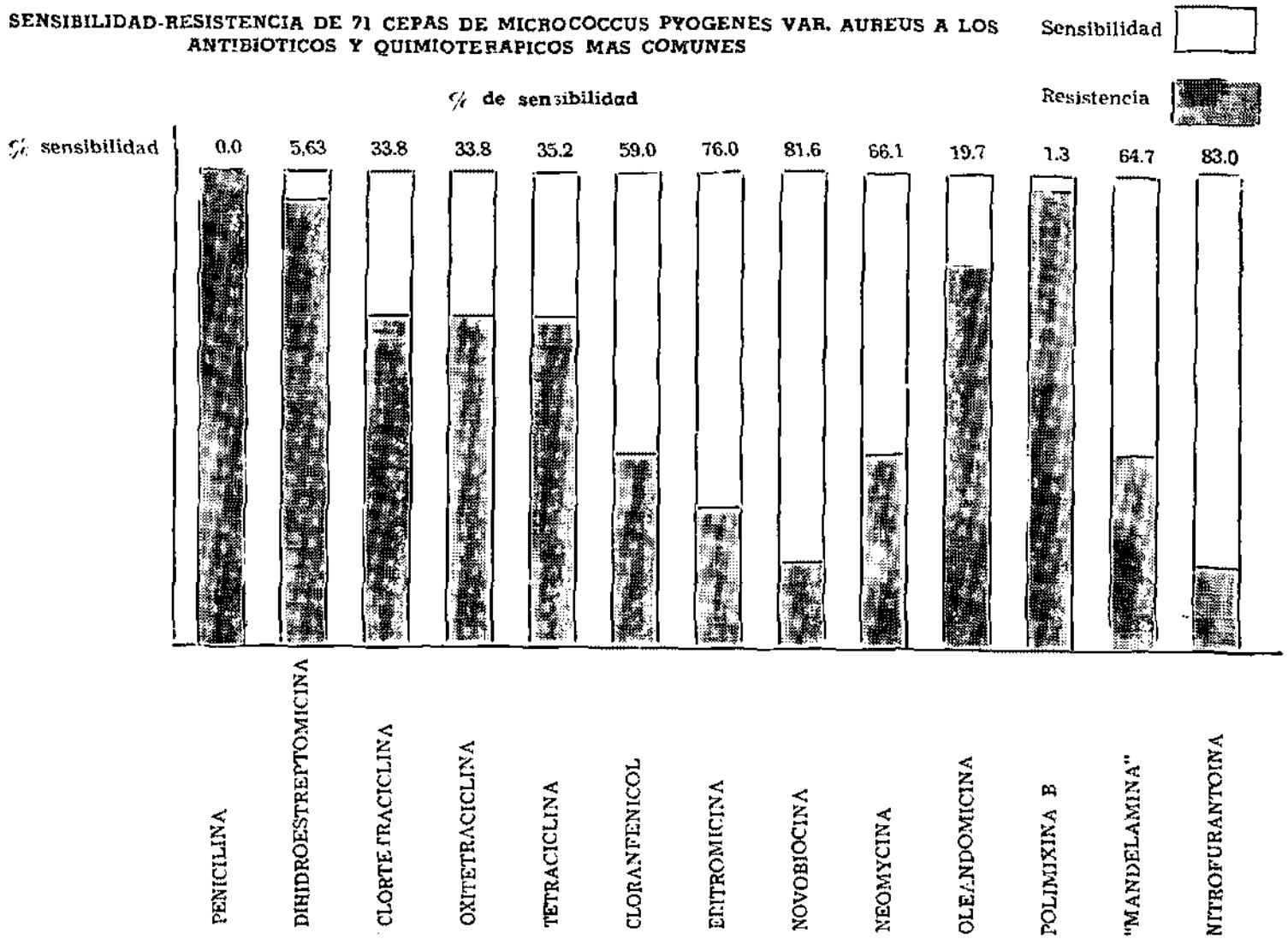

GRAFICO II

SENSIBILIDAD-RESISTENCIA DE 32 CEPAS DE STREPTOCOCCUS HEMOLYTICUS A LOS ANTIBIOTICOS Y QUIMIOTERAPICOS MAS COMUNES

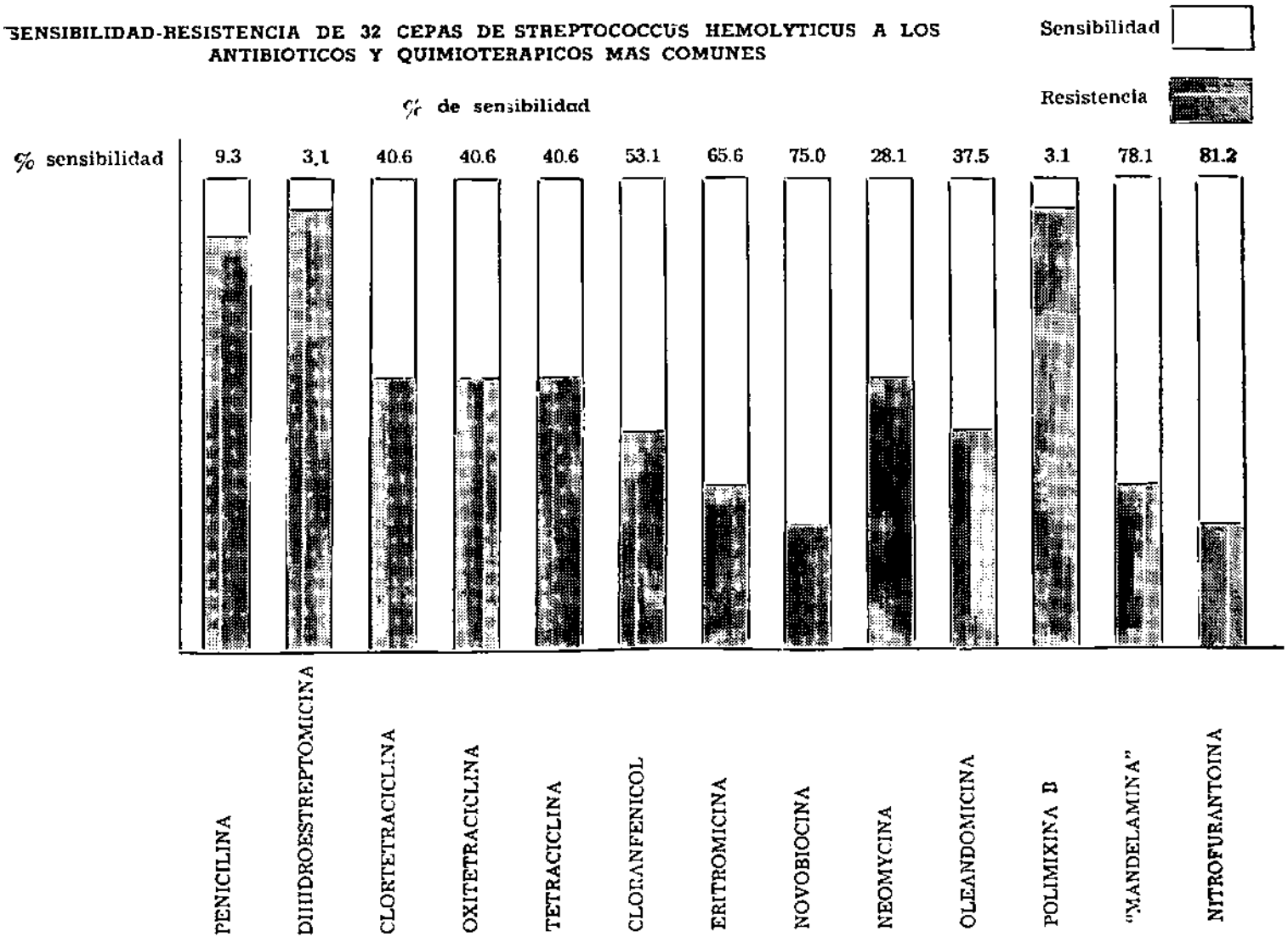

GRAFICO III

SENSIBILIDAD-RESISTENCIA DE 79 CEPAS DE ESCHERICHIA COLI A LOS ANTIBIOTICOS Y QUIMIOTERAPICOS

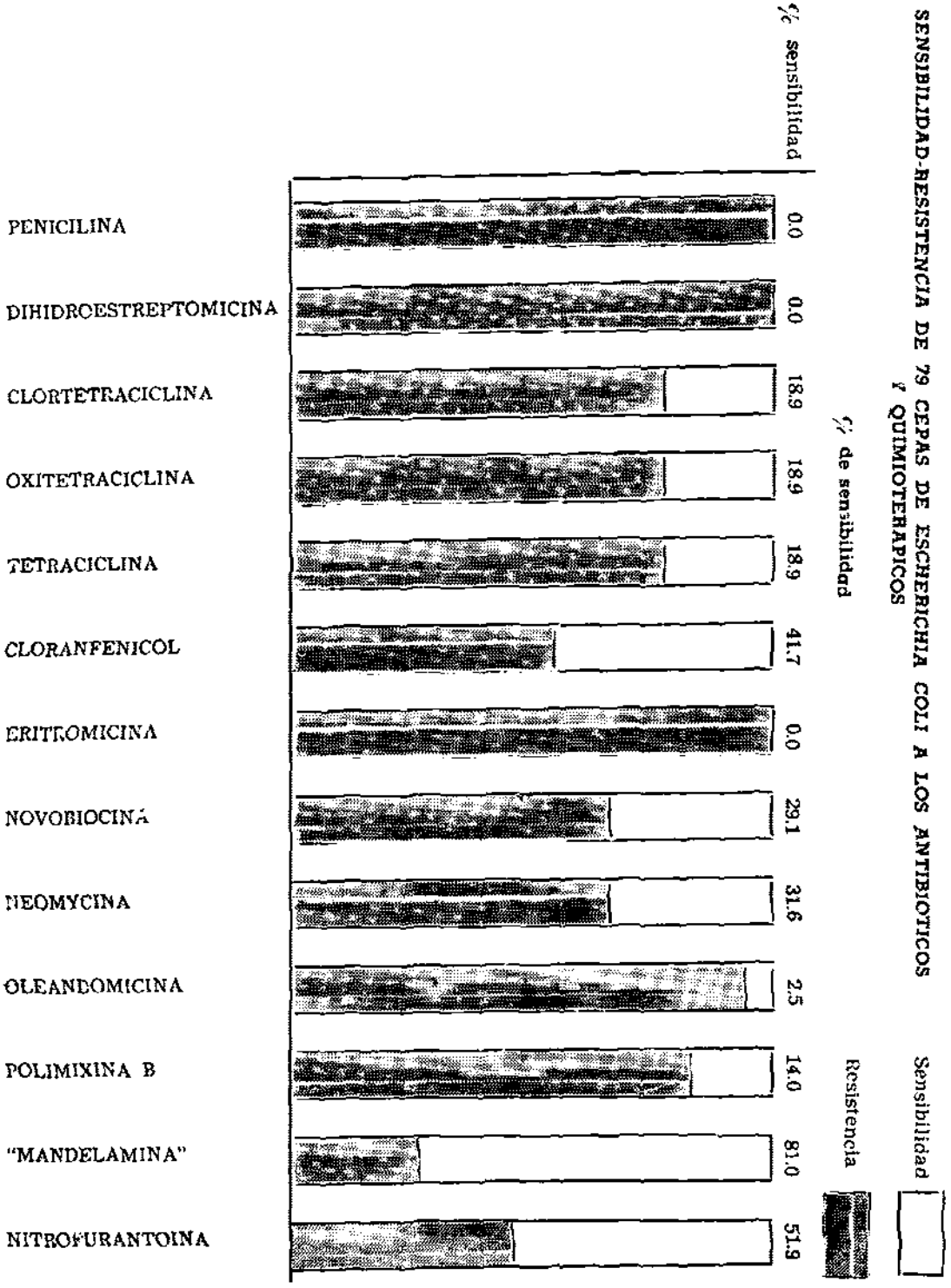

GRAFICO IV

SENSIBILIDAD-RESISTENCIA DE 24 CEPAS DE KLEBSIELLA SP. A LOS ANTIBIOTICOS Y QUIMIOTERAPICOS MAS COMUNES

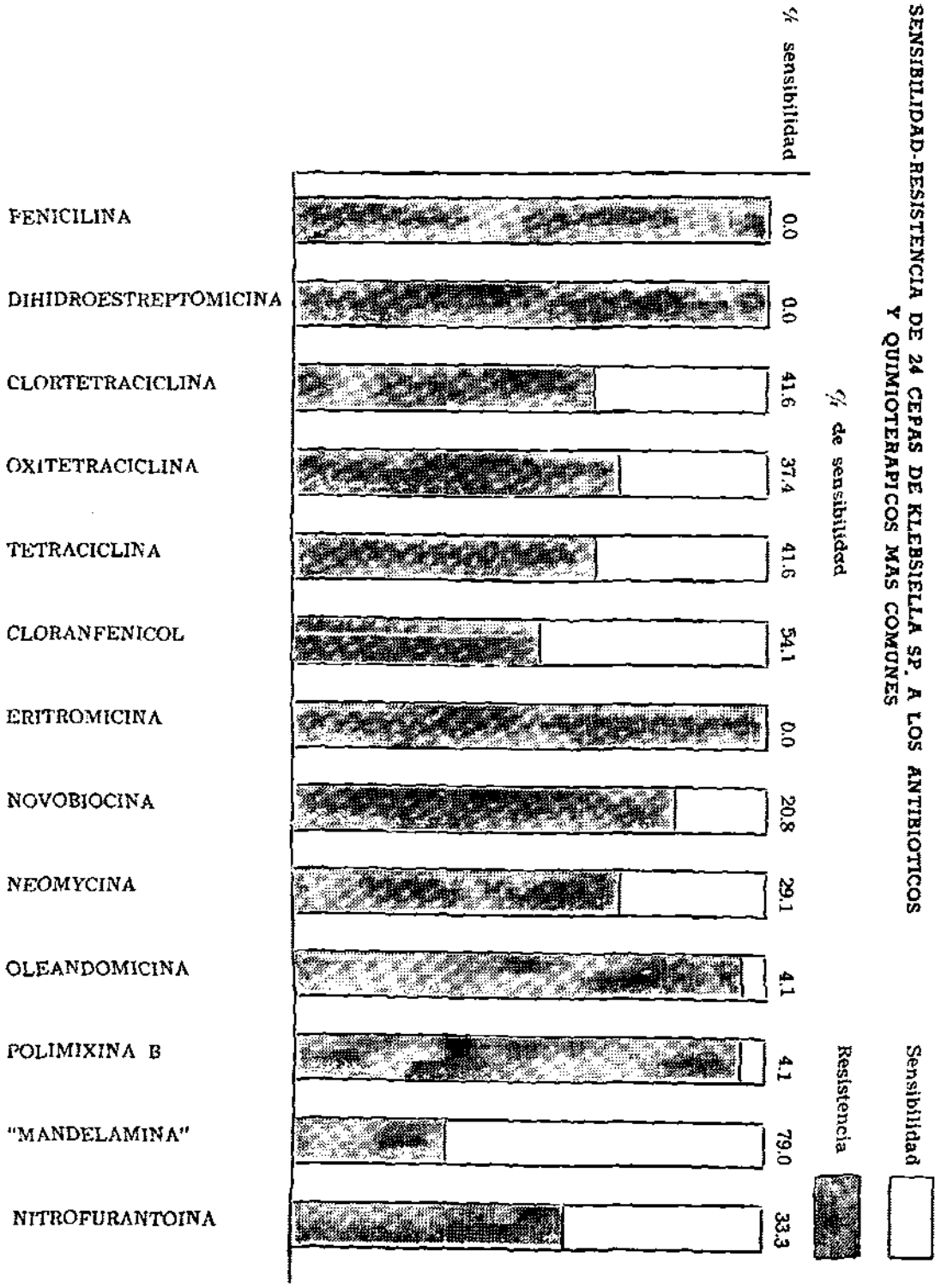

GRAFICO V

SENSIBILIDAD-RESISTENCIA DE 31 CEPAS DE PROTEUS SP. A LOS ANTIBIOTICOS Y QUIMIOTERAPICOS MAS COMUNES

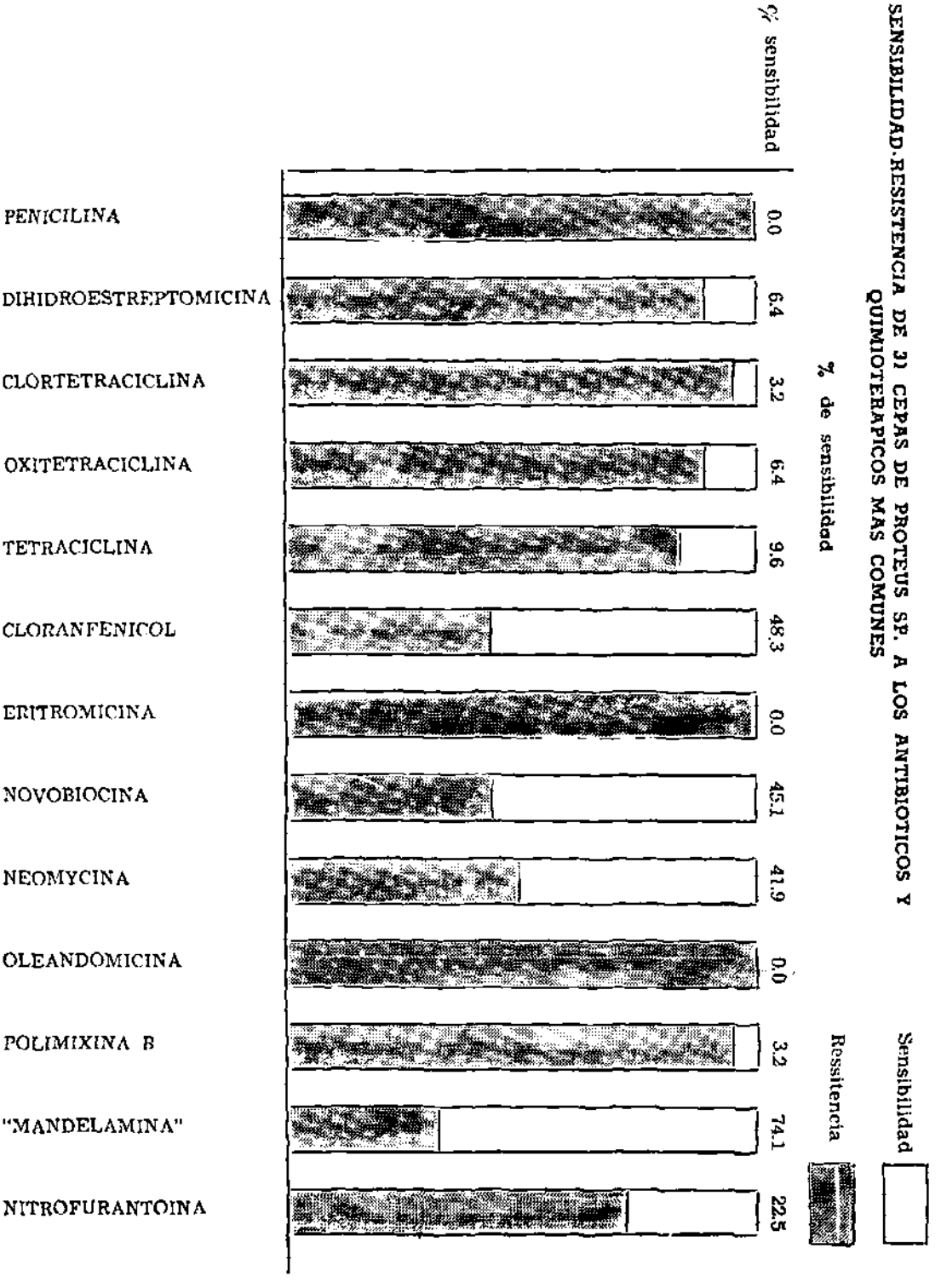

GRAFICO VI

E PSEUDOMONAS SP. A LOS ANTIBIOTICOSSENSIBILIDAD-RECISTENCIA DE 13 CEPAS D
Y QUIMIOTERAPICOS MAS COMUNES

Un número regular de cepas se probó a la acción del patentado "Albamycin-T" (Novobiocina-tetraciclina) con resultados iguales a los obtenidos con estos antibióticos puros, con la excepción de un número limitado de ellas, que mostraron resistencia a novobiocina y tetraciclina cuando probados por separado, pero sensibilidad a la combinación Albamycin-T.

Las cepas en cuestión son:

Escherichia coli	1
Klebsiella sp.	3
Proteus sp.	1

DISCUSION Y CONCLUSIONES

Pueden definirse los antibióticos como sustancias químicas de origen microbiano, capaces de inhibir el crecimiento o interrumpir los procesos metabólicos de otros microorganismos. Esta definición, comunmente aceptada es de utilidad, aún cuando algunos antibióticos se han obtenido de otras fuentes, así como sintéticamente.

En la práctica pueden clasificarse de acuerdo con el espectro de su actividad antimicrobiana. Así, la mayoría de los antibióticos de que se disponen, poseen un espectro limitado de actividad y sólo las tetraciclinas y el cloranfenicol, suelen considerarse como antibióticos de amplio espectro.

PENICILINA: Este antibiótico se ha dicho es muy activo contra casi todos los cocos Gram-positivos y Gram-negativos y en ocasiones a algunos bacilos Gram-negativos. En nuestras pruebas, de 250 cepas en estudio, tan sólo 3 de **Streptococcus sp.**, fueron muy sensibles y las 247 restantes, totalmente resistentes. En las pruebas in vitro, pues, este antibiótico es ineficaz para los microorganismos más frecuentemente aislados.

DIHIDROESTREPTOMICINA: Resultan resistentes a este antibiótico todas las cepas encontradas de **Escherichia, Klebsiella y Pseudomonas** y muy sensibles, pero en porcentajes muy bajos los siguientes grupos: **Micrococcus** en el 5.6%, **Streptococcus** en el 3.1% y en el 6.4 para **Proteus**, por lo que consideramos a este antibiótico, al menos in vitro, como otro de los que en el presente resultan ineficaces para los microorganismos que con más frecuencia se aislan.

TETRACICLINAS: La clortetraciclina, oxitetraciclina y tetraciclina, poseen casi idénticas estructuras así como actividades. En nuestras pruebas fueron totalmente ineficaces para todas las cepas de **Pseudomonas** y en grado muy bajo, desde el 3.2% hasta el 9.6% eficaces para las cepas de **Proteus.** (véase Gráfico V). Para los otros grupos de microorganismos, su comportamiento fué prácticamente igual, habiéndose

obtenido los siguientes resultados que consideramos moderados: para **Micrococcus** del 33.8% al 35.2% (véase Gráfico I), para **Streptococcus** el 40.6%, el 18.9% para todas las cepas de **Escherichia** y del 37.5% al 41.6% para las cepas de **Klebsiella** (véase Gráfico IV). Lo anterior nos induce a pensar que su actividad es moderada cuando se trata de cepas de ***Micrococcus, Streptococcus y Klebsiella,*** de bajo poder para cepas de **Escherichia** y prácticamente ineficaces para aquellas de **Pseudomonas** y **Proteus.** En téminos generales, se corre ante un estado infeccioso, un riesgo de más del 50% de ineficacia, para aquellos grupos de microorganismos considerados generalmente como sensibles a este grupo de antibióticos.

CLORANFENICOL: Como se ha dicho, es uno de los antibióticos llamados de amplio espectro. En nuestras pruebas in vitro resultó eficaz para el 59% de las cepas de **Micrococcus,** el 53.1% de las de **Streptococcus,** el 41.7% para las de ***Escherichia,*** el 54.1% para las de ***Klebsiella,*** el 48.3% para las de **Proteus** y para las de **Pseudomonas** el 23.0%, por lo que consideramos continúa siendo un antibiótico de amplio espectro, aunque si bien es cierto, de acción mediana sobre la totalidad de las cepas.

ERITROMICINA: Resulta eficaz tan sólo para cocos Gram-positivos con los siguientes resultados de sensibilidad: **Micrococcus** en el 76.0% y **Streptococcus** en el 65.6%. Para todas las cepas de bacilos Gram-negativos es totalmente ineficaz. Por tanto, recomendamos su aplicación para infecciones a los cocos Gram-positivos aislados en este trabajo: **Micrococcus** y **Streptococcus.**

NOVOBIOCINA: *Resulta ser el antibiótico más eficaz para los* **Micrococcus** con una acción del 81.6% y el 75.0% para los **Streptococcus.** Para **Escherichia** su acción es del 29.1%, del 20.8% para **Klebsiella,** del 45.1% para **Proteus** y del 15.3% para **Pseudomonas,** resultando así otro de los antibióticos de amplio espectro, eficaz especialmente para cocos Gram-positivos. Hacemos notar, que de las cepas probadas como resistentes tanto a la novobiocina como a la tetraciclina, cinco de ellas ya enumeradas, fueron sensibles a la combinación novobiocina-tetraciclina. Lo anterior es un ejemplo de sinergismo de antibióticos, a cuyo fenómeno habrá que volver los ojos cuando los microorganismos logren mayor adaptación a los antibióticos en uso.

NEOMYCINA: Resulta eficaz para los**Micrococcus** en el 66.1% para los **Streptococcus** en el 28.1% para **Escherichia** en el 31.6%, en el 29.1% para las cepas de **Klebsiella,** para las de **Proteus** en el 41.9% y para las de **Pseudomonas** en el 15.2%. Esta acción, moderada para algunos grupos de microorganismos y marcada para otros, se ve restringida en la práctica por su toxicidad sobre los riñones y nervios auditivos.

OLEANDOMICINA: Este antibiótico resulta eficaz para los **Micrococcus** en el 19.7% y en el 37.5% para los **Streptococcus.** Por el contrario, y en esto actúa muy similar a la eritromicina, es totalmente ineficaz para las cepas de **Pseudomonas** y **Proteus** y de una acción muy moderada para las cepas de **Escherichia** y **Klebsiella,** para las que su eficacia es del 2.5% y 4.1% respectivamente. Por lo anterior, puede ser útil aunque con éxito limitado, para cepas de cocos Gram-positivos.

POLIMIXINA B: Este polipéptido resulta ineficaz para infecciones a cocos Gram-positivos, pues acusa una sensibilidad para el 1.3% de los **Micrococcus** y del 3.1% para **Streptococcus.** Por otra parte, con el 14.0% de actividad sobre **Escherichia,** el 4.1% para **Klebsiella,** el 3.2% para **Proteus** y eficaz en el 23% para las cepas de **Pseudomonas** encontradas.

Su acción limitada puede encontrar el máximo de aplicación para infecciones a **Pseudomonas.**

MANDELATO DE METHENAMINA: Este preparado, para aplicación de invasores al tracto genito-urinario por liberación del ácido mandélico, parece que hasta el momento, los microorganismos no le han logrado desarrollar resistencia.

En nuestras pruebas resulta eficaz para el 64.7% de los **Micrococcus,** el 78.1% de los **Streptococcus,** el 81.0% de las cepas de **Escherichia,** el 79.0% de las cepas de **Klebsiella,** el 74.1% de las de **Proteus** y el 61.5% de aquellas de **Pseudomonas.** Todo parece indicar que es el quimioterápico de elección para infecciones del tracto urinario, pues se nos presenta con el mayor grado de efectividad tanto para cocos Gram-positivos como para bacilos Gram-negativos.

NITROFURANTOINA: Este quimioterápico está indicado para el tratamiento de las infecciones bacterianas del tracto génito-urinario.

En nuestras pruebas in vitro su eficacia cubre todos los grupos de microorganismos aislados en la siguiente proporción: **Micrococcus** en el 83%, **Streptococcus** en el 81.2%, **Escherichia** en el 51.9%, **Klebsiella** en el 33.3%, para **Proteus** su eficacia alcanza a 22.5%, con el 7.6% para las cepas de **Pseudomonas.**

Por tanto, constituye la nitrofurantoína un antibacteriano eficaz que cubre la mayoría de los microorganismos que con más frecuencia se aíslan en infecciones génito-urinarias.

R E S U M E N

Se practicó a 250 cepas de bacterias puras, aisladas de diferentes orígenes, pruebas de sensibilidad utilizando los siguientes antimicrobianos por el método de disco: penicilina, dihidroestreptomicina, clortetraciclina, oxitetraciclina, tetraciclina, cloranfenicol, eri-

tromicina, novobiocina, neomycina, oleandomicina, polimixina. B, mandelato de methenamina y nitrofurantoina. Se aislaron 71 cepas de **Micrococcus pyogenes var. aureus**, 32 de **Streptococcus hemolyticus**, 79 de **Escherichia coli**, 24 de **Klebsiella sp.**, 31 de **Proteus sp.**, y 13 de **Pseudomonas sp.**

De las pruebas in vitro efectuadas resultaron prácticamente ineficaces tanto la penicilina como la dihidroestreptomicina.

Las diferentes tetraciclinas actuaron similarmente, con actividad promedio del 34.2% para **Micrococcus**, del 40% para **Streptococcus** y **Klebsiella**, de bajo poder para **Escherichia** (18.9%), y totalmente ineficaces para **Pseudomonas** y **Proteus**.

El cloranfenicol continúa siendo un antibiótico de amplio espectro, resultando eficaz para todas las cepas con un promedio del 46.5% *de efectividad sobre todos los microorganismos aislados*.

La eritromicina resulta muy activa con porcentajes sobre el 65% para **Micrococcus** y **Streptococcus**, pero totalmente ineficaz para bacilos Gram-negativos. La novobiocina se manifiesta como un antibiótico muy eficaz especialmente para **Micrococcus** y **Streptococus**, y con acción moderada sobre el resto de los microorganismos aislados. Se anotan entre este antibiótico y tetraciclina, un caso de sinergismo para cinco cepas, ya que fueron resistentes a los antibióticos separadamente, pero muy sensibles a su combinación en el producto "Albamycin-T".

La neomycina nos acusa un promedio de efectividad del 35.3% sobre todos los grupos de microorganismos aislados, pero su toxicidad hacen a éste de aplicación aún más limitada.

La oleandomicina se comportó con ligera eficacia sobre **Micrococcus** y marcada para **Streptococcus**. Para la flora bacilar aislada fué ineficaz.

Tanto el mandelato de methenamina como la nitrofurantoina, fueron quimioterápicos de alta potencia para todos los grupos de microorganismos aislados, por lo que en el momento resultan ideales para infecciones del tracto génito-urinario.

SUMMARY

250 bacterial pure cultures were isolated from different sources for sensitivity studies, using the following antimicrobial agents by the disc method: penicillina, dihydrostreptomycin, chlortetracycline, oxytetracycline, tetracycline, chloramphenicol, erythromycin, novobiocin, neomycin, oleandomycin, polymyxin-B, methenamine mandelate, nitrofurantoin. The isolated cultures were: 71 of **Micrococcus pyogenes var. aureus**, 32 of **Streptococcus hemolyticus**, 79 of **Escherichia coli**, 24 of **Klebsiella sp.**, 31 of **Proteus sp.**, and 13 of **Pseudomonas sp.**

Of all the tests runned in vitro, penicilina and dihydrostreptomycin appeared to be inefficient agents.

The three different tetracyclines responded similarly between them with an average action of 34.2% for **Micrococcus**, 40% for **Streptococcus** and **Klebsiella**, a low action for **Escherichia** with 18.9% and a total resistance for **Pseudomonas** and **Proteus**.

Cloramphenicol continues to be the antibiotic with great extent of action establishing an average activity of 46.5% for all the microorganisms isolated.

Erythromycin marks a high activity over 65% of **Micrococcus** and **Streptococcus**, but totally inefficient for Gram-negative bacili.

Novobiocin manifests itself as a very efficient antibiotic, specially for **Micrococcus** and **Streptococcus** and moderately active over the rest of the isolated microorganisms.

It is observed between this antibiotic and tetracycline, a case of sinergism for five cultures that showed total resistance to these antibiotics as separate state, but very sensitive to a combination of both under the name "Albamycin-T".

Neomycin shows 35.5% average activity over all groups of isolated microorganisms, but its toxicity gives to this antibiotic a limited application.

Oleandomycin gives a response of low activity over **Micrococcus**, but very active over **Streptococcus**. It was inefficient for the bacilar flora.

Methenamine mandelate as well as nitrofurantoin were chemotherapeutics of high potency for all groups of isolated microorganisms, appearing to be an ideal choise for genito-urinary tract infections.

BIBLIOGRAFIA:

1. **Difco Manual,**
ninth edition, 350 pp. Difco Laboratories Inc., Detroit, Michigan, .1953.

2. **Long P. H.**
El problema de la resistencia en la terapéutica antibiótica,. Antibiotics & Chemotherapy, 5: 4, 36-41, Suplemento en español, 1955.

3. **Productos for the Microbiological Laboratory**
Baltimore. Biological Laboratory Inc., 244 pp., Baltimore 18, Maryland, 1956.