CONFLICTOS ENTRE BACTERIAS Y ANTIBIOTICOS

Dr. A. VALLS CONFORTO
(Miembro Corresponsal)

En mi primera comunicación acerca de la penicilina, expuesta en la Academia de Ciencias Médicas, allá por 1942, expuse la posibilidad de que, al romper el equilibrio de las fuerzas de la Naturaleza, se diera ocasión a fenómenos nuevos, tales como la aparición de nuevas enfermedades infecciosas o el incremento de otras que estaban en declinación o eran poco frecuentes.

Basaba mis suposiciones en la observación de lo que había ocurrido en la agricultura donde, el entonces reciente empleo del D.D.T., al exterminar unos insectos, había dado ocasión a que se multiplicaran otros.

Por ejemplo, la cochinilla o marieta, muy sensible al D.D.T., era enemigo encarnizado de los pulgones. Al ser aniquilada, hubo una verdadera invasión de pulgón, no sensible al D.D.T., y que hubo de ser atacado por otros medios.

En otra comunicación a la Academia, expuse el problema de las orugas de la col, mucho más frecuentes al ser suprimido un insecto cuyas larvas las atacaban e impedían su desarrollo. En aquella ocasión, expuse la conveniencia de desarrollar métodos de lucha individual, pero biológica, en que la balanza oferta-demanda, esto es, el equilibrio natural, se conservara lo más próximo posible al fiel.

Pude lograr este ideal, usando gérmenes que atacaban en una elevada proporción a las orugas, y no atacaban a otros insectos.

Claro que estas aficiones y experiencias pueden tener sus inconvenientes. ¿Qué sería de nosotros si hipotéticamente la humanidad estuviera en manos de unos animales que nos condenaran como criminales de guerra?

Aplicando a la práctica médica las anteriores consideraciones, nos encontramos con frecuencia corriente, ante fallos y respuestas indeseadas en pacientes tratados con quimioterápicos y antibióticos.

Hay la resistencia absoluta, esto es, aquella resistencia frente al agente terapéutico, superior a las posibilidades de aplicación.

También la resistencia adquirida, que hace un tiempo estuvo en boga y está hoy en revisión.

Se creía, en ciertos casos de resistencia, que el germen se había acostumbrado al agente terapéutico, llegando a soportar dosis que antes lo hubieran sobradamente aniquilado.

Hoy, desde los trabajos del Profesor HAUDUROY, de Lausana, miembro honorario de esta Corporación, sabemos que las cosas son muy distintas en su génesis, aunque para el paciente el resultado sea el mismo.

HAUDUROY, con su aparato separador de microbios, que más tarde nosotros modificamos con vistas a la seguridad personal del investigador, después de una serie de infecciones experimentales acaecidas en el extranjero (modificaciones que fueron presentadas a la Academia y Sociedad de Microbiología), con este aparato es posible demostrar que una colonia microbiana no está constituida por gérmenes exactamente iguales entre sí, desde el punto de vista de su comportamiento biológico.

El hombre ha seguido frente a los microorganismos un criterio egocéntrico, lleno de vana suficiencia. A este respecto, me permito recomendar a quien no lo haya leído, el opúsculo *El mundo de los microbios,* obra llena de agudo sentido crítico, con aquel humor e ironía para las humanas flaquezas que son privilegio de nuestro consocio el doctor VIDAL MUNNÉ.

¿Qué pensaría un microbio acerca de los pobladores de la urbe barcelonesa?... Si fuera un ser sencillo, diría: «Todos, todos son iguales». Si más observador, iría hallando diferencias. Que unos, machos; que otros, hembras. Que todos comían, unos más, otros menos. Que unos se imponían y que otros callaban. Había quien soportaba mejor las agresiones y privaciones (calor, frío, impuestos, seriales)... y si se daba tiempo a la observación, vería sucumbir a los débiles y vivir a los fuertes.

Pues algo así pasa con el separador de HAUDUROY. Una colonia, por ejemplo, de *coli* (que nunca había estado en contacto con antibiótico) aparentemente uniforme, es pulverizada sobre medios de cultivo, con cantidades crecientes de un antibiótico.

Técnicamente, en las placas con poco o nulo antibiótico, debería haber crecimiento, pero al pasar de un cierto punto, ya no debería crecer ningún *coli.*

Las cosas no son así. En las placas de baja concentración, crecen numerosas colonias aisladas, pero en las placas con concentraciones 50, 100 y a veces 1.000 veces mayores, crecen algunas colonias. Esto quiere decir que aquella colonia, aparentemente uniforme, estaba constituída por individuos con muchos caracteres comunes, pero que algunos de ellos poseían características distintas, que nosotros pudimos evidenciar con un dispositivo técnico. Y digo, ¿aquellos cuyo crecimiento no tuvo lugar, eran todos iguales entre sí?

Es posible que lo fueran frente al antibiótico con que hicimos el ensayo, pero ¿lo serían frente a otros o frente a un agente físico o biológico? Este es uno de los in-

terrogantes de la vida microbiana y de la vida toda.

Volvamos a nuestros *colis*. ¿Hubo resistencia adquirida? No: hubo selección. El paciente, luego de un período de remisión clínica, gracias a la desaparición de las grandes masas de gérmenes, posiblemente volverá con una recaída, esta vez resistente al antibiótico.

¿Que no siempre ocurre así?... Cierto, porque el organismo, con sus defensas biológicas, es capaz de luchar más desembarazadamente con pocos gérmenes que con muchos. Y aquí está uno de los graves problemas de nuestra era antibiótica. Se nos ha presentado como demasiado cómoda la postura del médico con su lista de antibióticos que empieza —y perdonadme la expresión—por el más barato y termina por el más caro. El organismo, señores, insisto en mi sonsonete de siempre, no es un tubo de ensayo: es un ser vivo que contiende con otro ser viviente. Hay que darle defensas, hay que darle con qué luchar. Los antibióticos son un poco como los sueros, eficacísimos, sí, pero flor de un día, de una semana. Hacemos limpieza, sí, pero luego viene otra infección nueva o el rebrote de los «resistentes». Acordaos de aquellas frases del Evangelio, cuando habla de aquel a quien le sacaron los demonios del cuerpo, pero luego vinieron otros, peores que los primeros y, hallando la casa libre y limpia, allí se establecieron.

Cuántas furunculosis de repetición, resistentes a todos los antibióticos, cuántas recaídas de cistitis, de tifoideas, de bronquitis, ¿por qué? Por falta de inmunidad. La inmunidad hay que ganarla a pulso, decía el profesor SALVAT NAVARRO, aquel maestro tan clarividente del que muchos sólo supieron ver la pirueta y la paradoja.

El infectado tratado precozmente con antibióticos no hace inmunidad. Ved cuán numerosas son las sueroaglutinaciones negativas en nuestros actuales tifóidicos, precozmente tratados con cloromicetina... y cuán frecuentes, también, las recaídas.

No despreciemos los antibióticos; usémoslos, y no con parquedad; demos desde un principio dosis muy superiores a los límites teóricos de lo que ocurre en el tubo de ensayo; pero luego dejémoslos presto, remontemos al paciente y procuremos con vacunas y, mejor, con autovacunas, aquella inmunidad duradera que le ponga a cubierto de nuevos ataques.

* * *

Todo germen, al igual que todo ser viviente, no vive cómodamente aunque lo parezca. La vida es lucha y adaptación, y se sufre o soporta, en activo o pasivo. Puesto en el caso de los gérmenes, nos hallamos con una de las formas primitivas de la vida y, si bien es posible que esta vida sea muy sencilla, no lo es menos que un ser tan

que poco después se asociaba una *neisseria*. Estos gérmenes eran inhibidos y muertos cuando el estreptococo láctico empezaba a proliferar.

Hay un punto obscuro, y es la procedencia del germen. ¿Cómo no actuaba desde un principio? ¿Por qué su desaparición periódica? ¿Por qué no lo hallaba ya al poco tiempo de curado el paciente?

Pudimos observar:

1.º La esposa albergaba constantemente el germen.

2.º Los estreptos lácticos no sólo proliferan en la boca, sí que también en el tracto genital, mientras dura la actividad ovárica.

3.º Posibilidad de que el estreptococo se albergara profundamente en las criptas amigdalares. Su mayor actividad antibiótica, se ejerce cuando se halla en medio bien aireado.

4.º El enfermo es un fumador empedernido; la esposa no fumaba. Cuando el enfermo tenía su laringitis, dejaba de fumar, parte por precaución, parte, y muy importante, porque no encontraba buen sabor al tabaco.

5.º El paciente notaba que «la leche fresca» le aclaraba la voz, pero sólo la tomaba en último extremo, por aquejar una insuficiencia hepática.

Un examen bacteriológico de la leche nos permitió hallar un estreptococo de las mismas características.

El posible mecanismo sería implantación del estreptococo a través de la ingesta de la leche cruda, en el tubo digestivo de la familia. Desaparición del germen en el paciente por el abuso del tabaco. Reimplantación al dejarlo y actuación rápida.

Los estafilos reinfectantes se hallaban en la nariz, donde de vez en cuando hacían brotes de foliculitis. La substancia antagónica producida por el estreptococo, parece como si tuviese la tendencia a extenderse en forma descendente o quizá las condiciones biológicas de la nariz no eran aptas para su proliferación.

Tenemos, pues, el caso de un proceso infectivo, yugulado por las substancias antagónicas producidas *in situ* por otro germen. La administración de un potente antibiótico del arsenal terapéutico, al inhibir a este germen, prolongaba la afección inicial.

Segundo caso

Un colega, afecto de pancarditis curada, pero con lesiones plurivalvulares, hace una neumonía a neumococo, diagnosticada clínica y bacteriológicamente.

Se trata con 400.000 U. diarias de penicilina cristalizada y 1 gramo de dihidroestreptomicina.

Curación clínica al quinto día.

Dos días después, escalofrío, fiebre y cuadro alarmante de congestión pulmonar.

Al examen microscópico, neumococo, pero esta vez la terapéutica se demuestra clínicamente inútil, por lo que se suspende veinticuatro horas.

Se practica un cultivo de esputos y un antibiograma en otra placa.

La placa muestra gran cantidad de colonias de neumococos y entre ellas, escasas, discretísimas, puntiformes de una neisseria.

En el antibiograma sobre cultivo total del esputo, hallamos inhibición del neumococo por la penicilina, pero la zona clara está prácticamente ocupada por grandes y gruesas colonias de neisseria. Unicamente el disco de cloromicetina era activo frente al neumococo y neisseria.

Tratamiento con supositorios de cloromicetina y yoghourt como único alimento. A las 6 horas de iniciado el tratamiento, empezaba la mejoría, que fué total curación a las 48 horas. La precaución de administración rectal y el yoghourt, permitieron una estabilidad de la flora intestinal.

Las pruebas intracutáneas con ambos gérmenes, fueron muy débiles para el neumococo y muy intensas para la neisseria. Se estableció un tratamiento con autovacuna intradérmica a poca dosis y largo tiempo. Los resultados han sido excelentes, pues, pese a que ha habido desde entonces cuatro descompensaciones con edema pulmonar, han sido sin consecuencias microbianas.

* * *

Hechos como los que relatamos, han sido también descritos por LAVERGNE en Nancy, entre la *neisseria flava* y un neumococo. Por FREDERICK y GRATIA entre algunos colibacilos y el *proteus*.

* * *

En el segundo caso relatado, etiquetamos al germen como neumococo, debido a su procedencia morfológica y caracteres de tinción, pero era poco patógeno para el ratón, cosa poco frecuente en un neumococo recién aislado de un caso grave. También algunos otros caracteres como la bili-resistencia lo separaban y, si bien no somos tan ortodoxos como 25 años atrás, creo que algo debe perdurar que nos permita entendernos.

Si seguimos a RAYSTRICK haríamos encajar a estos gérmenes en el grupo de los estreptococos lácticos (evidentemente de acuerdo, en el primer caso). Este grupo ha sido especialmente bien estudiado por los lactólogos ingleses y presenta curiosas propiedades, así, un germen de este grupo, aislado por los japoneses, produce un potente antibiótico, no utilizable por ser muy doloroso. Otro, aislado por los ingleses, produce el antibiótico *nys-*

sin, con muy poca aplicación terapéutica por ser también doloroso, pero de gran importancia en la industria del queso, ya que, sin alterar la flora normal, impide el desarrollo de gérmenes que lo deterioren.

El *nyssin* es un antibiótico soluble, pero la mayoría de substancias antibióticas producidas por estos estreptococos, entre ellos los dos estudiados por nosotros, la actividad antibiótica, aunque evidentísima, no es aislable.

La zona de terreno que se hace refractaria a otros gérmenes, es considerable, comparativamente tan grande como la que dan las mejores razas de *penicillum* y *estreptomyces*. Esta acción, se desarrolla en el espacio y en el tiempo en forma logarítmica, comprobables por siembras seriadas cada ocho horas.

Zonas primitivamente sembradas con estafilococo o *catarralis* y que han sufrido la influencia de los estreptos en cuestión, han sido separadas con sacabocados y sembradas en gran cantidad de caldo, permaneciendo éste estéril, de donde la actividad es no ya bacteriostática, sino bactericida.

Zonas similares han sido incluídas en un agar blando, inoculado con gérmenes sensibles y extendido en caja de Petri. Ningún halo de inhibición se ha observado, tanto si las placas se incubaron en una estufa inmediatamente de solidificadas, como si previamente se dejaban 48 horas a la nevera para permitir una posible difusión del antibiótico. Y esto no sólo con agar corriente, sino también en agar adicionado de Tween o para permeabilizar.

Dada la tendencia aerobia de los gérmenes en estudio, se hicieron siembras superficiales en tubos de agar blando profundo. A las 48 horas se hizo una siembra por picadura con un estafilo sensible, demostrándose netamente la inhibición hasta una considerable profundidad.

La actividad es manifiesta en medios sólidos, pero no en líquidos. Parece como si el antibiótico fuera intracelular, pero fallan todas las técnicas de aislamiento. También tenemos esta diferencia entre medios líquidos y sólidos.

Como medios líquidos se han empleado: agua de peptona, de carne, de caseína, de soja. Caldo corriente, de Martin, de suero y gelatinado. Leche y suero de leche. El caldo se ha adicionado de agar para hacerlo semiblando. También se ha preparado caldo con agua en la que se tuvo en infusión agar; y caldo en el que el cloruro sódico fué parcialmente sustituído por cenizas de agar: todo con objeto de hallar el porqué y todo falló.

Se intentó luego el aislamiento de la substancia activa de los cuerpos microbianos. Suspensiones espesas de gérmenes fueron tratadas con soluciones hipertónicas de urea y de salicilato sódico. Otras fueron

sometidas a repetidas congelaciones en alcohol-nieve carbónica. Residuos secos fueron extraídos con solventes polares y no polares, acompañándonos siempre el fracaso.

RAYSTRICK y su escuela, que han estudiado también este aspecto, recogen dos opiniones. Una, que el poder antibiótico es debido a la producción de agua oxigenada naciente. Ciertamente, muchos estreptos la producen, pero en nuestro caso las más finas reacciones de peroxidasas han sido negativas, tanto en agar corriente, como en agar sangre y agar de Levinthal. Además, no se explicaría la estabilidad del agua oxigenada en zonas de no crecimiento al cabo de cinco días, a distancias de 4 cm. de la colonia.

Otra hipótesis es la de la producción de ácido láctico naciente.

Cierto también que los estreptococos lácticos producen ácido láctico, pero nosotros tenemos inhibición en medios desprovistos de substancias fermentescibles capaces de transformarse en ácido láctico. Además, estos autores dicen que si la inhibición se da en el agar y no en el caldo, es porque en éste el ácido queda diluído.

Hemos hecho toques con indicadores de pH a diversas distancias de la colonia activa, en zonas en que se ha impedido el desarrollo de gérmenes sensibles, y no hemos hallado variación alguna. Dicen también que este láctico actúa a pequeñas dosis porque es naciente... Bien, pero ¿acaso tiene explicación que este supuesto láctico progrese alejándose de la colonia, sin dejar nada de él atrás? Así no es el germen quien produciría el ácido láctico?

Creo que estas consideraciones son suficientes para desvirtuar las hipótesis de los colegas británicos.

Hay quien sospecha que se trata de una substancia volátil... pero entonces no nos explicaría los halos de inhibición perfectamente redondos obtenidos en matraces de Roux sometidos a una aireación estéril en dirección única.

No se me han ocurrido más técnicas para dilucidar el problema, y prefiero netamente decirlo así, que idear hipótesis tan poco consistentes como las enunciadas.

El hecho, sin embargo, queda. ¿Qué aplicaciones pueden derivarse?

En Alemania se han hecho implantaciones del estreptococo productor de *Nyssin* en el cávum de pacientes. La técnica usada me parece deficiente. Los cultivos se contaminan con facilidad y veo más peligros que ventajas. Con todo, en posesión de un germen manifiestamente no patógeno, como el del caso núm. 1, que, además, tiene una temperatura de crecimiento distinta de la óptima de los patógenos, creo podría ensayarse en terapéutica.

En esta época de quimioterápi-

cos y antibióticos, se ha demostrado la necesidad de la reimplantación de flora normal en intestino y en vagina. ¿Por qué no en otras cavidades?

Este equilibrio natural, tan natural, que hallamos en el intestino del lactante distrófico y en la vagina de la mujer en perfecto equilibrio vitamínico y hormonal, da la *coincidencia* de ir en pareja con una flora del grupo láctico.

Aquel concepto de *los anticuerpos que pasan con la leche materna,* ¿no debería quizá cambiarse por el de las substancias protectoras de ciertos gérmenes cuya fuente vital está en la leche?

Permitidme, estimados colegas clínicos, y especialmente pediatras y ginecólogos, permitidme rogaros penséis en estos puntos, que creo son una de las maravillas de la Creación.