

ESTUDIO SOBRE RESISTENCIA Y SENSIBILIDAD DEL ESTREPTOCOCO BETA HEMOLITICO A LA PENICILINA EN 40 ENFERMOS CON FIEBRE REUMATICA*

DR. DAVID CONTRERAS MARTÍNEZ**

INTRODUCCIÓN

DESDE QUE SE DESCUBRIÓ la relación etiológica de la fiebre reumática con el estreptococo B. hemolítico del grupo A de Lancefield^{1, 2} y la posibilidad de evitar las recaídas reumáticas con la penicilina,^{3, 4, 5} se dio un paso muy importante en el tratamiento y en el pronóstico de los pacientes con Cardiopatía Reumática. La mayoría de los Cardiólogos han observado cómo mejora el estado ge-

neral de los enfermos y cómo cede, en muchos casos, la insuficiencia cardíaca, conduciendo correctamente el tratamiento profiláctico con este antibiótico.

Sin embargo, la observación clínica de algunos pacientes en los que persisten los signos clínicos y de laboratorio de actividad reumática, me hizo pensar en la posibilidad de la resistencia natural o adquirida del estreptococo B hemolítico a la penicilina, fenómeno por otra parte de ocurrencia común entre diversos gérmenes y antibióticos.

Con esta idea, desarrollé el presente trabajo en el servicio de Cardiología del Hospital Juárez y con algunos pacientes de mi consulta privada.

* Elaborado en 1961. Revista de Cirugía H. Juárez XV. 12-18, 1962. Actualizado y Presentado en el VI Congreso Nacional de Cardiología.

** Jefe del Servicio de Cardiología del Hospital Juárez.

TABLA 1
ANÁLISIS DE LOS CASOS RESISTENTES A LA PENICILINA
(con tratamiento previo)

Datos Clínicos de Actividad Reumática	Duración del Tratamiento	Tipo de lesión y Grado de Cardiomegalia	Titulación de Antiestreptolisinas	Proteína C Reactivo	Sedimentación Globular
1	2	3	4	5	6
1.—R. H. Artralgias Insuficiencia Cardíaca.	1 Año	Estenosis Mitral Pura Cardiomegalia ++.	333 U.	+	20 mm.
2.—T. C. Insuficiencia Cardíaca.	2 Años	Doble Lesión Mitral e insuficiencia tricúspide.	333 U.	+	42 mm.
3.—G. G. Insuficiencia Cardíaca Artralgias.	1 Año	Cardiomegalia +++ Doble Lesión Mitral Cardiomegalia.	125 U.	+	30 mm.
4.—G. G. Mialgias Insuficiencia Cardíaca.	1 Año	Doble Lesión Mitral Cardiomegalia ++.	500 U.	+	15 mm.
5.—E. L. Mialgias Artralgias Insuficiencia Cardíaca.	1 Año	Doble Lesión Mitral Cardiomegalia +++.	833 U.	++	8 mm.
6.—C. J. Insuficiencia Cardíaca "Inflamatoria".	Sólo tratamiento inicial.	Doble Lesión Mitral Cardiomegalia +.	833 U.	+++	20 mm.
7.—A. A. Ninguno.	Se ignora.	Estenosis Aórtica Cardiomegalia +.	500 U.	++	25 mm.

MATERIAL Y MÉTODO

Se estudiaron 40 enfermos, 25 mujeres y 15 hombres con edades que fluctuaron entre 9 y 51 años. De estos 40 enfermos, 35 tenían Cardiopatía Reumática y 5 fiebre Reumática, sin cardiopatía.

En todos los casos el diagnóstico no fue discutible, ya que la cardiopatía era evidente, con lesiones plurivalvulares en muchos de ellos y complicada en la mayoría de insuficiencia Cardíaca global. Además el criterio para considerar a los enfermos con fiebre Reumática, aunque sin carditis clínica, es el que se acepta generalmente, de acuerdo con los siguientes puntos:

- Antecedentes o cuadro actual de poliartrosis, corea, eritema marginado, nódulos subcutáneos o los "equivalentes menores" como artralgias epistaxis, etc.^{6, 7}
- Títulos altos de antiestreptolisinas, de 250 unidades⁷ o más.
- Proteína C. Reactiva positiva.

d).—Sedimentación globular acelerada.

Los casos dudosos no se tomaron en cuenta.

Uno de los datos importantes para este estudio, consistió en precisar si el enfermo había recibido tratamiento o no con penicilina, en la forma generalmente aceptada de administrar 600.000 UI de benzatina por vía intramuscular, cada 10 ó 15 días ó 1.200.000 UI cada 20 a 30 días, después del tratamiento inicial de 13 días, con penicilina sódica y procaina.

De los 40 enfermos, 11 fueron tratados previamente con este antibiótico y 29 no.

TÉCNICA PARA EL CULTIVO Y PARA LA DETERMINACIÓN DE LA SENSIBILIDAD A LOS ANTIBIÓTICOS.

El exudado se obtiene con un hisopo estéril, de las fosas nasales, de la faringe y de las amígdalas. Algunas veces el exudado de éstas se obtuvo mediante expresión, cuando no se encontró el germen en la faringe. La siembra se hace profunda en agar

T A B L A 2

ANÁLISIS DE LOS CASOS RESISTENTES A LA PENICILINA

(sin tratamiento previo)

Caso No.	Tiempo probable de evolución de la Fiebre Reumática	Tipo de Cardiopatía y grado Cardiomegalia	Titulación de Antiestreptolisinas	Cuantificación Proteína C. Reactiva
	1	2	3	4
1.—A. C.	29 Años	Doble Lesión Mitral Cardiomegalia +++	+ de 833 U.	++++
2.—L. S.	1 Año	Estenosis Mitral Pura Cardiomegalia ++	+ de 833 U.	++
3.—M. R.	1 Mes	Doble Lesión Mitral Cardiomegalia ++	+ de 833 U.	++++
4.—A. H.	1 Año	Corazón Normal	+ de 833 U.	++++
5.—C. V.	Se ignora	Doble Lesión Mitral Cardiomegalia +++	500 Unidades	++

sangre o en agar hemoglobina, incubando el medio de cultivo a 37°C, durante 24 Hrs.

La clasificación de los estreptococos se efectuó, de acuerdo con el método de Brown, que consiste en el examen microscópico de las colonias profundas desarrolladas en agar sangre.

Una vez que se desarrollan las colonias del estreptococo Beta hemolítico, se aíslan mediante siembra para la prueba de sensibilidad a diversos antibióticos. Se utilizaron discos múltiples Difco que contienen Penicilina (5 U.), Cloramfenicol (10 mcg.) Dihidro estreptomina (5 mcg.), Oxitetraciclina (10 mcg.), Tetraciclina (10 mcg.), Clortetraciclina (10 mcg.), Polimixina B (100 U.).

Y además los discos individuales de Nitrofurantoína (100 mcg.) Furaltodona (50 mcg.), Furazolidona (100 mcg.), Oleandomicina con Tetraciclina (100 mcg.), Kanamicina (100 mcg.), Novobiocina (30 mcg) y Novobiocina con Tetraciclina (30 mcg.) y los "sensi-discos" de Sulfonamidas de Difco que tienen Sulfatiazol y Sulfadiazina, Sulfamerazina, Sulfadiazina con Sulfatiazol y Sulfamerazina (mezcla), Sulfametoxipiridazina y Sulfanilamida isoxazol. (Todas con 150 mcg.).

RESULTADOS

En el grupo de 11 enfermos previamente tratados con penicilina, se encontraron 4 casos sensibles y 7 resistentes, es decir, al 36.3% 63.7% respectivamente. Y en el grupo de 29 enfermos no tratados previamente, se encontraron 24 casos sensibles y 5 resistentes es decir, 82.7 y el 17.8% respectivamente.

También he creído interesante estudiar el número de casos sensibles y resistentes a otros antibióticos y quimioterápicos ensayados simultáneamente con la penicilina, lo cual se resume en la siguiente tabla.

DISCUSIÓN

Analizando los resultados obtenidos, es lógico deducir que la resistencia a la penicilina in vitro, aparece primordialmente en los enfermos tratados previamente con este antibiótico, aunque no se puede emitir una conclusión estadística por el número pequeño de enfermos y no estudiarse un número igual de enfermos tratados y no tratados.

En cuanto a la explicación de la resistencia a la

T A B L A 3

RESISTENCIA Y SENSIBILIDAD DEL ESTREPTOCOCO BETA HEMOLÍTICO (IN VITRO) A OTROS ANTIBIÓTICOS Y QUIMIOTERAPÉUTICOS

(Porcentaje calculado con 30 ó más estudios)

<i>ANTIBIÓTICOS</i>	<i>No. de Casos Estudiados</i>	<i>No. de Casos Sensibles</i>	<i>No. de Casos Resistentes</i>
Clortetraciclina	40	38 (95 %)	2 (5 %)
Cloramfenicol	40	38 (95 %)	2 (5 %)
Oxitetraciclina	40	34 (85 %)	6 (15 %)
Tetraciclina	40	38 (95 %)	2 (5 %)
Dihidroestreptomina	37	11 (29.7%)	26 (70.30%)
Eritromicina	37	31 (83.7%)	6 (16.3 %)
Polimixina	36	12 (33.3%)	24 (66.7 %)
Furaltodona	23	22	1
Novobiocina	13	11	2
Oleandomicina	21	18	3
Espiramizina	10	9	1
Furazolidona	10	8	2
Sulfadiazina	12	1	11
Sulfametoxipiridazina	11	4	7
Sulfamilamido-isoxasol	9	5	4
Sulfadiazina, Sulfatiazol y Sulfamerazina (mezcla)	10	1	9
Sulfamerazina	11	2	9
Sulfatiazol	10	2	8

penicilina de los casos tratados previamente, pienso que es el mismo fenómeno biológico habitual que observamos con otros gérmenes y antibióticos⁸ y sería de gran importancia conocer las causas íntimas biológicas que la producen. Se trata de una mutación del estreptococo B hemolítico como ocurre con el bacilo de Koch frente a la isoniacida. Desafortunadamente nuestro Laboratorio no pudo tipificar a los estreptococos, lo cual, hubiera sido muy importante.

Massell realizó un trabajo experimental, sobre el efecto de las concentraciones subletales de penicilina sobre la virulencia y la constitución antigénica

de los estreptococos del grupo A⁹. En este trabajo se infieren las siguientes conclusiones:

1a.—Estreptococos Beta hemolíticos del grupo A, tipos 3, 5 y 6, sometidos a dosis subletales de penicilina, en medios de cultivo, repetidos 6 veces, desarrollaron resistencia in vitro, en concentraciones hasta de 0.33 ug cc.

2a.—Estos gérmenes fueron sensibles nuevamente al antibiótico, después de inocularlos a ratones, dos veces el tipo 5, cuatro veces el tipo 6 y seis veces el tipo 3.

3a.—Disminuyó la virulencia.

4a.—Algunos gérmenes mutaron a gram negativos.

5a.—Los gérmenes perdieron el carbohidrato específico y la proteína M.

6a.—Aumentó el efecto bactericida del suero humano, para estos gérmenes.

En cuanto a la explicación de la resistencia de los casos no tratados, pienso que se puede explicar por el contagio que han sufrido los pacientes, de gérmenes resistentes, de otros enfermos previamente tratados con el antibiótico, ya que los reportes de la literatura referían que el germen era susceptible en el 100% de los casos y negaban la resistencia.

Del análisis detallado de los 5 casos resistentes, no tratados previamente, no se pueden obtener conclusiones. Llama la atención un caso en el que la fiebre reumática se inició hace 29 años, es decir, mucho tiempo antes de la aplicación terapéutica de la penicilina, de lo cual se podría inferir la resistencia natural del germen. Sin embargo, pienso que aún en este caso los gérmenes resistentes a la penicilina de dicho paciente fueron contagiados por otros portadores o enfermos, tratados previamente con este antibiótico.

Otro punto que se presta a discusión es precisar si a la resistencia in vitro corresponde una resistencia in vivo. Pienso que esto podría así ocurrir, porque está demostrado que la fiebre reumática es desencadenada por el estreptococo B hemolítico que se encuentra en la nasofaringe, de la que se obtienen los cultivos. Por otra parte, algunos antibióticos son eficaces in vivo, aunque haya resistencia in vitro.

En relación a los 7 casos resistentes, previamente tratados, el cuadro clínico y los datos de Laboratorio eran francamente sugestivos de actividad reumática.

En un estudio sobre la evolución y profilaxis de fiebre reumática efectuado en el Instituto de Cardiología de Montreal, por Gilbert, Lamontagne y Paul David, de 1954 a 1966,¹⁰ se encontraron recaídas en un 2% en 198 niños tratados con penicilina benzilica en el propio Instituto, comprobándose la existencia de estreptococo B hemolítico en cultivos faríngeos.

Otros 6 niños, de un grupo de 80, no controlado en el Instituto, tuvieron recaídas, mientras tomaban

diariamente penicilina. Estas recaídas, a pesar del tratamiento sugieren resistencia del germen a la penicilina.

En el caso de comprobarse que existe resistencia, in vivo, del estreptococo Beta hemolítico, a la penicilina, el tratamiento, profiláctico deberá efectuarse con el antibiótico o quimioterápico adecuados, previo cultivo y antibiograma. El tratamiento podría iniciarse con antibióticos de amplio espectro, aunque no existen aún pruebas para afirmar que se logre la erradicación del germen.

Creo que el problema más importante y difícil de resolver sería el del tratamiento profiláctico a largo plazo, cuando hay resistencia también a la sulfenamidas, porque no es posible administrar antibióticos de amplio espectro durante mucho tiempo.

Asimismo, sería necesario efectuar estudios frecuentes de sensibilidad en los enfermos sometidos a tratamiento profiláctico prolongado, para decidir si debe continuar o sustituirse el antibiótico, sobre todo si persisten signos de actividad clínica y de laboratorio.

RESUMEN

Se efectuó una investigación de la sensibilidad y resistencia del estreptococo Beta hemolítico, a la Penicilina y otros antibióticos y quimioterápicos.

Se estudiaron 40 enfermos, 25 mujeres y 15 hombres. De estos 40 enfermos, 35 tenían Cardiopatía Reumática y 5 Fiebre Reumática sin cardiopatía. 11 enfermos habían sido tratados previamente con Penicilina en forma que se consideró suficiente y los otros 29 no fueron tratados con dicho antibiótico.

Se emplearon agar sangre y agar hemoglobina como medios de cultivo, utilizándose el método de Brown para clasificar los estreptococos, aunque no se hizo tipificación de los mismos.

En el grupo de 11 enfermos previamente tratados, se encontraron 4 sensibles y 7 resistentes, o sea el 36.3% y el 63.7% respectivamente. En el grupo de 29 enfermos no tratados previamente con penicilina, se encontraron 24 casos sensibles y 5 resistentes, o sea el 82.7% y el 17.8% respectivamente.

En relación a la sensibilidad y resistencia del estreptococo Beta hemolítico a otros antibióticos, los resultados porcentuales fueron los siguientes: Clortetraciclina, 95% sensibles y 5% resistentes. Colo-

ramphenicol, 95% sensibles y 5% resistentes. Oxitetraciclina 85% sensibles y 15% resistentes, Tetraciclina 95% sensibles y 5% resistentes, Dihidroestreptomicina 29.7% sensibles y 70.33% resistentes, Eritromicina 83.7% sensibles y 16.3% resistentes, Polimixina, 33.15% sensibles y 66.5% resistentes.

CONCLUSIONES

1a.—Se encontró resistencia, in vitro, del estreptococo Beta hemolítico a la penicilina empleando el procedimiento de discos Difco, en un porcentaje ma-

yor en pacientes tratados previamente con dicho antibiótico.

2a.—Los pacientes previamente tratados con penicilina, en los que se identificaron gérmenes resistentes a dicho antibiótico, tenían actividad reumática.

3a.—Es necesario efectuar un estudio, para aclarar si las recaídas reumáticas que ocurren a pesar del tratamiento profiláctico a base de penicilina, se deben a resistencia in vivo del estreptococo Beta hemolítico a dicho antibiótico o a otras causas.

REFERENCIAS

1. DORFMAN A.: *Etiología de la Fiebre Reumática*. Primer Simposium Internacional sobre fiebre reumática, 23-41, 1956.
2. KUTTNER A. G.: *El papel de los estreptococos Beta hemolíticos del Grupo A en la Fiebre Reumática*. Primer Simposium Internacional sobre Fiebre Reumática 81-95, 1956.
3. MENDOZA F., CORREA R. y CASELLAS A.: *Evolución de la Fiebre Reumática con tratamiento antiestreptocócico*. Archivos del Instituto de Cardiología de México 27 : 23-45, 1957.
4. COMMITTEE ON PREVENTION OF RHEUMATIC FEVER.: *Prevention of Rheumatic Fever. Modern concepts of Cardiovascular Diseases*. 22: 158, 1953.
5. MASSELL, F. et al.: *Prevención de la Fiebre y la Cardiopatía Reumáticas*. Primer Simposium Internacional sobre Fiebre Reumática, 97-130, 1956.
6. FRIEDBERG C. K.: *Fiebre Reumática. Diagnóstico. Enfermedades del Corazón*. 3a. Edición 1220-1226.
7. MASSELL B. F., FYLER, DONALD ROY, S. B.: *Cuadro Clínico de la Fiebre Reumática, Diagnóstico, Pronóstico, Curso e Implicaciones Terapéuticas*. Primer Simposium Internacional sobre Fiebre Reumática 255-284, 1956.
8. RUILOBA J.: *Staphylococcus. Problemas de Resistencia. Sobreinfección Tratamiento*. Gaceta Médica de México 91. 825-826, 1961.
9. MICHAEL G. J., MASSELL B. F., PERKINS E. R.: *Effect of sublethal concentrations of Penicillin on the Virulence and antigenic composition of group A Streptococci*. Reprinted from Journal of Bacteriology 6. 1280-1287, 1963.
10. GILBERT G., LAMONTAGNE R. y DAVID P.: *Evolución y profilaxis de 440 casos de Fiebre Reumática*. (V Congreso Mundial de Cardiología).