

RESISTENCIA DE LAS SALMONELAS A LAS DROGAS ANTIMICROBIANAS EN PANAMA, 1964-1974

Dr. Manuel A. Vásquez*

Dr. Miguel Kourany, APMC**

-
- * Investigador Médico en el Departamento de Bacteriología del Laboratorio Conmemorativo Gorgas, Panamá.
 - ** Jefe del Departamento de Bacteriología en el Laboratorio Conmemorativo Gorgas, Panamá.

RESISTENCIA DE LAS SALMONELAS A LAS DROGAS ANTIMICROBIANAS EN PANAMA, 1964 - 1974

Dr. Manuel A. Vásquez
Dr. Miguel Kourany, APMC

Este trabajo nos muestra la resistencia, a ocho drogas antimicrobianas, de 371 cepas de salmonelas aisladas de pacientes en Panamá, durante los años de 1964-1974, las cuales correspondían a 47 diferentes serotipos. Las pruebas de resistencia fueron realizadas de acuerdo con el método de Bauer y Kirby.

Se observó que el número de salmonelas resistentes a las drogas fue aumentando gradualmente desde 1964, de año en año, aislándose con mayor frecuencia en pacientes del Hospital del Niño y de las áreas urbanas que en residentes de las áreas rurales. Se hace notar, además, que dos de las salmonelas estudiadas, de los serotipos *worthington* y *typhimurium*, registraron los más altos porcentajes de resistencia (94% y 77%, respectivamente) y de multiresistencia a tres o más drogas al mismo tiempo. El uso y el abuso de los antibióticos en Panamá quizás sea el factor principal, que ha

contribuido a la aparición y al mantenimiento de las cepas multiresistentes.

La aparición de cepas bacterianas resistentes a los agentes antimicrobianos de uso común en los hospitales y en las clínicas se ha convertido en uno de los problemas más importantes, tanto en los países industrializados como en los países en vías de desarrollo.

Numerosos brotes de infecciones con bacterias entéricas resistentes a los antibióticos han sido confirmados durante la presente década, ilustrando el peligro de tales infecciones cuando se introducen en el ambiente organismos resistentes a las drogas, los cuales contribuyen a la propagación de las epidemias de enfermedades entéricas.

Para demostrar la magnitud de estos peligrosos brotes citaremos una epidemia de disentería

Shiga que afectó a todos los países de Mesoamérica, con excepción de Panamá, entre los años de 1969 y 1971; fue de tales proporciones que produjo, solamente en Guatemala, diez mil defunciones. Las cepas de *Shigella dysenteriae* 1 aisladas durante esa epidemia demostraron poseer resistencia múltiple a las sulfas, a las tetraciclinas y al cloranfenicol (2). También en México se produjo un brote de tifoidea, entre los años de 1971-1973, debido a la *salmonella typhi*, el mayor registrado en ese país, con mortalidad muy elevada (3). Esta cepa manifestó resistencia al cloranfenicol. Podrían citarse también otros ejemplos, como el de la *S. typhimurium* en el Uruguay, en la Argentina y en el Brasil; y el de la *S. wien*, en el Norte de Africa y en Francia, con sus secuelas de alta mortalidad (4). Estos brotes de infecciones, debidos a cepas de enterobacterias resistentes a múltiples drogas, están ocurriendo cada vez con más frecuencia en diversos países.

Investigaciones etiológicas y epidemiológicas llevadas a cabo por el Laboratorio Conmemorativo Gorgas de Panamá, con el fin de conocer más a fondo el problema de las diarreas infecciosas, establecen que la salmonela es uno de los agentes que más a menudo aparecen asociados a

estas enfermedades en nuestro país.

En vista de las indicaciones expuestas arriba, así como al desconocimiento que existe en Panamá sobre el estado de resistencia de las enterobacterias a los agentes antimicrobianos, nos pareció conveniente y oportuno evaluar la susceptibilidad o resistencia de las salmonelas aisladas durante nuestros estudios, en diferentes áreas geográficas de Panamá, a las drogas más comunes utilizadas en nuestro medio. El resultado de este estudio constituye el motivo de esta comunicación.

Materiales y método

Durante el período comprendido entre 1964 y 1974 (5 a 7) se realizó un estudio bacteriológico de más de 10,000 muestras fecales de niños y adultos, con o sin diarrea, para determinar la prevalencia de los agentes etiológicos de las diarreas en Panamá. La investigación se llevó a cabo en diversas comunidades urbanas y rurales del país. El aislamiento y la identificación de las bacterias se hicieron de acuerdo con las técnicas descritas por Edwards y Ewing (8). Todas las cepas aisladas se conservaron en el cepario del Laboratorio Gorgas.

Se estudiaron las resistencias a los antimicrobianos de 371 cepas de salmonelas de nuestro ce-

pario, seleccionadas al azar, las cuales comprendían 47 diferentes serotipos, de acuerdo con el método de Bauer y col (9). A cada salmonela se le comprobó su pureza y se sembró en un medio líquido; se incubó por cuatro horas y luego se inocularon placas de agar de Mueller Hinton; con un surtidor especial se colocaron, equidistantes entre sí, los discos que contenían los diferentes antibióticos.

Las placas sembradas fueron incubadas por 18 horas a una temperatura de 36 a 37°C. Al día siguiente, se retiraron las placas de la incubadora y se observó la zona de inhibición del crecimiento alrededor de cada disco; se midió esta zona con una regla milimetrada y se interpretaron como susceptibles o resistentes al agente de cada disco (Tabla No. 1), de acuerdo con

los patrones establecidos (9).

Las 371 cepas estudiadas provenían de diferentes áreas geográficas de la República (Fig. No. 1) y de acuerdo con esta procedencia se reunieron en tres grupos: Hospital del Niño (No. 1), áreas urbanas (Nos. 1, 2 y 10) y áreas rurales (Nos. 3 a 9 y 11 a 14). En la Tabla No. 2 se observa la distribución, la frecuencia y la procedencia, de los ocho serotipos de salmonelas más comunes que fueron aislados durante este estudio.

Resultados

Los resultados observados en la Tabla No. 3 indican que las cepas aisladas en 1964 y 1965 fueron resistentes a solo tres de las ocho drogas empleadas: sulfatiazol, estreptomycin y tetraciclina; en tanto que en los dos años subsiguientes se registró re-

TABLA 1

CONCENTRACION Y ZONA DE INHIBICION DE LOS ANTIBIOTICOS

ANTIBIOTICOS	ABREVIATURAS	CONC./DISCO (MCG)	DIAMETROS EN MM DE LA ZONA DE INHIBICION	
			RESISTENTES	SUSCEPTIBLES
GLORANGENICOL	C	30	17 O MENOS	18 O MAS
AMPICILINA	A	10	13 O MENOS	14 O MAS
SULFATAZOL	S	250	16 O MENOS	17 O MAS
ESTREPTOMICINA	E	10	14 O MENOS	15 O MAS
TETRACICLINA	T	30	18 O MENOS	19 O MAS
GENTAMICINA	G	10	12 O MENOS	13 O MAS
NEOMICINA	N	30	16 O MENOS	17 O MAS
BACTRIN	B	25	15 O MENOS	16 O MAS

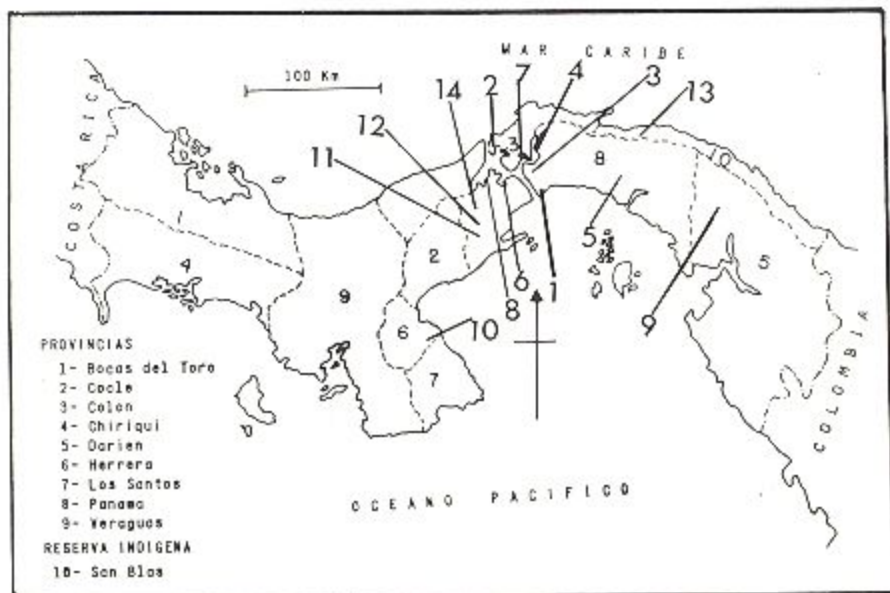


Figura 1. Procedencia de las salmonelas estudiadas. No. 1. Calzada Larga; No. 2. Colón; No. 3. Aires; No. 4. Caimitillo; No. 5. Bejuco; No. 6. Mendoza; No. 7. Chepo; No. 8. Represa; Ciudad de Panamá, Hospital del Niño y distrito especial de San Miguelito; No. 9. Santa Fé; No. 10. Chitré; No. 11. El Higo; No. 12. Buenos Miguelito; No. 13. San Blas y No. 14. Chilibre; No. 14. Chilibre.

TABLA 2

DISTRIBUCION Y FRECUENCIA DE LAS SALMONELAS, POR SEROTIPOS Y PROCEDENCIA

SEROTIPOS	CEPAS ESTUDIADAS (No.)	PROCEDENCIA		
		HOSPITAL DEL NIÑO (%)	URBANA (%)	RURAL (%)
<i>S. worthington</i>	111 (30%)	91	8	1
<i>S. typhimurium</i>	61 (16%)	80	11	9
<i>S. panama</i>	30 (8%)	13	50	37
<i>S. saintpaul</i>	13 (3.5%)	0	77	23
<i>S. anatum</i>	12 (3%)	8	75	17
<i>S. rubislay</i>	12 (3%)	0	8	92
<i>S. infantis</i>	12 (3%)	8	92	0
<i>S. typhi</i>	6 (1.5%)	0	83	17
Otros	114 (32%)	14	42	44
TOTAL	371 (100%)			

TABLA 3

RESISTENCIA DE LAS SALMONELAS POR AÑO Y CLASE DE DROGAS

PANAMA, 1964-1974

AÑO	CEPAS DE SALMONELAS (No.)	SENSIBLES A TODOS LOS ANTIBIÓTICOS (%)	PORCENTAJE DE CEPAS RESISTENTES A							
			C	A	S	E	T	G	N	B
1964	14	36	0	0	29	7	57	0	0	0
1965	19	42	0	0	5	16	53	0	0	0
1966	48	56	0	0	4	15	33	0	8	0
1967	17	52	0	0	24	18	35	0	12	0
1968	5	20	20	20	20	20	80	0	20	0
1969	109	7	86	84	88	86	92	0	88	2
1970	62	0	66	63	76	77	92	0	69	3
1971	21	0	33	38	67	52	100	0	38	14
1972	9	11	11	11	44	56	67	0	22	0
1973	23	13	4	4	17	30	70	0	15	4
1974	44	11	18	18	30	55	80	0	46	5

sistencia a una droga adicional, a la neomicina. A partir de 1968 se generalizó la resistencia a todas las drogas, con excepción de la gentamicina y del bacitrín.

No sólo se mantuvo la resistencia a las drogas ejercida por las bacterias aisladas durante este período, desde 1969 a 1974, sino que los porcentajes de las cepas resistentes aumentaron considerablemente en relación con los observados en los años anteriores. La única excepción fue la gentamicina, a la cual las salmonelas no demostraron resistencia alguna durante todos los años de este estudio.

La distribución de las salmonelas resistentes a las drogas estudiadas, de acuerdo con el lu-

gar de procedencia, se presenta en la Tabla No. 4. Se observa, en efecto, que las bacterias aisladas en el Hospital del Niño presentaron, en términos generales, los porcentajes más altos (97%) de resistencia, mientras que aquellas aisladas de personas que residían en las áreas rurales presentaron los porcentajes más bajos (50%). Esta diferencia es altamente significativa ($p < 0.0005$). Llama la atención, además, que las salmonelas cultivadas de la excreta de las personas que vivían en las áreas urbanas fueron resistentes a siete de los antibióticos, mientras que las cultivadas de la excreta de las personas residentes en las localidades rurales solamente fueron resistentes a cuatro antibióticos.

TABLA 5

DISTRIBUCION DE RESISTENCIA POR SEROTIPO DE SALMONELA Y CLASE DE DROGA

SEROTIPOS	CEPAS DE SALMONELAS (No.)	SENSIBLE A TODOS LOS ANTIBIOTICOS (%)	PORCENTAJE DE RESISTENCIA A ANTIBIOTICOS							
			C	A	S	E	T	G	N	B
<i>S. worthington</i>	111	2	92	91	93	95	98	0	89	7
<i>S. typhimurium</i>	61	5	74	66	75	77	92	0	75	0
<i>S. panama</i>	30	27	0	3	43	23	63	0	3	0
<i>S. saintpaul</i>	13	23	0	0	15	31	54	0	15	0
<i>S. anatum</i>	12	0	8	8	33	58	58	0	42	0
<i>S. rubislaw</i>	12	50	0	0	17	0	33	0	8	0
<i>S. infantis</i>	12	17	0	0	17	17	83	0	0	0
<i>S. typhi</i>	6	67	0	0	0	17	17	0	17	0
Otros	114	33	3	4	14	21	54	0	18	2

La Tabla No. 5 resume las diferencias en resistencia, de acuerdo con el serotipo de salmonela, encontrándose que los serotipos *worthington* y *typhimurium* registraron los más altos índices de resistencia (94% y 77%, respectivamente) a los

que, de todos los serotipos estudiados, estas dos salmonelas poseían las proporciones más grandes de cepas resistentes a los antimicrobianos estudiados.

En la Tabla No. 6 se presentan las cepas resistentes a una o más drogas, de acuerdo con su

TABLA 6

DISTRIBUCION DE CEPAS RESISTENTES DE ACUERDO CON PROCEDENCIA DE AISLAMIENTO

PROCEDENCIA	CEPAS DE SALMONELAS (No.)	SENSIBLES A TODOS LOS ANTIBIOTICOS (%)	PORCENTAJE DE CEPAS RESISTENTES A							
			C	A	S	E	T	G	N	B
HOSPITAL DEL NIÑO	172	3	81	78	86	86	92	0	83	5
URBANO	115	17	11	13	28	37	75	0	24	1
RURAL	84	50	0	0	10	14	37	0	7	0

antimicrobianos empleados, con excepción de la gentamicina y del bacitrín. Estos datos indican

que, de todos los serotipos estudiados, estas dos salmonelas poseían las proporciones más grandes de cepas resistentes a los antimicrobianos estudiados. En la Tabla No. 6 se presentan las cepas resistentes a una o más drogas, de acuerdo con su procedencia. Se observa, en efecto, que el 90% de las 172 cepas aisladas de pacientes del

TABLA 6

RESISTENCIA A UNA O MAS DROGAS, POR PROCEDENCIA

PROCEDENCIA DE LAS SALMONELAS	CEPAS DE SALMONELAS (No.)	SENSIBLES A TODOS LOS ANTIBIOTICOS (%)	RESISTENCIA A		
			UNA DROGA (%)	DOS DROGAS (%)	TRES O MAS DROGAS (%)
HOSPITAL DEL NIÑO	172	3	4	6	87
URBANA	115	17	30	23	30
RURAL	84	50	33	17	0

Hospital del Niño eran resistentes, al mismo tiempo, a tres o más antimicrobianos; y que el 30% de las cepas aisladas de personas radicadas en las áreas urbanas eran resistentes a tres o más de las drogas utilizadas; mientras que solamente el 50% de las personas que residían en

las comunidades rurales presentaron resistencia a no más de dos antibióticos.

En la Tabla No. 7 se observa la resistencia simultánea de las salmonelas al cloranfenicol, a la ampicilina y a la tetraciclina. Esta resistencia presentó una diferencia marcada entre los seroti-

TABLA No. 7

MULTIRESISTENCIAS AL CLORANFENICOL, AMPICILINA Y TETRACICLINA.

POR PROCEDENCIA

PROCEDENCIA	SEROTIPOS	No. DE CEPAS	PORCENTAJE DE CEPAS C	RESISTENTES A A	T
HOSPITAL DEL NIÑO	<u>S. worthington</u>	101	88	88	88
	<u>S. typhimurium</u>	49	76	76	76
	OTROS	35	0	0	0
URBANO	<u>S. worthington</u>	9	89	89	89
	<u>S. typhimurium</u>	7	14	14	14
	<u>S. anatum</u>	9	11	11	11
	<u>S. enteritidis</u>	1	100	100	100
	<u>S. 4,5,12 NON-MOTIL</u>	3	67	67	67
	OTROS	86	0	0	0
	RURAL	DIFERENTES	84	0	0

pos aislados con más frecuencia (*S. worthington* y *S. typhimurium*) y aquellos serotipos de menor frecuencia de aislamiento. En el ambiente hospitalario las cepas *S. worthington* y *S. typhimurium* reflejaron un alto índice de resistencia (88% y 76%, respectivamente), mientras que en el ambiente urbano no hospitalario, la resistencia de la *S. worthington* y de la *S. typhimurium* fue de 89% y 14%, respectivamente.

Al analizar el comportamiento de las cepas aisladas de los pacientes que habían recibido o

y que habían recibido tratamiento previo (antidiarreico solamente) se aisló mayor porcentaje de cepas resistentes, que en la excreta de las personas que vivían en el mismo medio rural y que no habían recibido tratamiento previo (Tabla No. 8).

Comentarios

Se considera que las diarreas causadas por salmonelas son de mediana intensidad y que con un cuidadoso manejo en la administración de los líquidos y en el balance de los electrolitos los pacientes se recuperan con facilidad (10). Muchos médicos,

TABLA 8

RESISTENCIA DE SALMONELAS AISLADAS DE PERSONAS CON Y SIN TRATAMIENTO PREVIAMENTE, POR PROCEDENCIA

PROCEDENCIA	CEPAS DE SALMONELAS (No.)	TRATAMIENTO PREVIAMENTE				SIN TRATAMIENTO			
		RESISTENTES No.	%	SENSIBLES No.	%	RESISTENTES No.	%	SENSIBLES No.	%
HOSPITAL DEL NIÑO	172	123	98	2	2	44	94	3	6
URBANO	115	83	84	16	16	12	75	4	25
RURAL	84	16	69	7	31	26	43	35	57

que no recibieron tratamiento previo a la toma de la muestra (antibióticos y antidiarreicos) se notó que los pacientes (con o sin tratamiento) procedentes del Hospital del Niño y de las áreas urbanas, presentaron un porcentaje alto y similar de cepas resistentes a las drogas antimicrobianas. En la excreta de los pacientes que procedían del área rural

con el fin de disminuir la duración de las infecciones prescriben antibióticos. Se ha comprobado, sin embargo, que el tratamiento con antibióticos no altera el curso de la infección sino que aumenta el período de excreción de la salmonela y que pueden presentar resistencia a otros antibióticos, con los cuales no fueron tratadas (11 a 13).

En nuestro trabajo se observó que la resistencia de las salmonelas a los antibióticos fue aumentando gradual e insistentemente durante todo el tiempo que duró este estudio (Tabla No. 3). Esto se notó con mayor frecuencia en los pacientes provenientes del Hospital del Niño y de las áreas urbanas (Tablas No. 4 y No. 6), posiblemente debido al abuso de los antibióticos que produjo cepas multiresistentes.

El uso y el abuso de los antibióticos ha creado graves problemas de salud en otros lugares y ha contribuido a mantener extensas epidemias por enteropatógenos, como sucedió con la *S. typhi* en México (3) y en Chile (14). En Panamá no hemos observado ningún problema con esta salmonela, debido a que todavía presenta una baja tasa de resistencia a los antibióticos (Tabla No. 5). Pero con la *S. typhimurium*, sin embargo, existe un peligro latente para nuestra población en el futuro, tal como sucedió en América del Sur (Argentina, Brasil, Chile y Uruguay), donde esta cepa (15) provocó una mortalidad de 20%. La resistencia de *S. typhimurium* a los antibióticos fue similar, en esos países, a la encontrada por nosotros (Tablas No. 5 y No. 7) en el presente estudio.

Existen varios medios por los cuales las bacterias se tornan resistentes a las drogas. El de ma-

yor trascendencia es el fenómeno de la transferencia de la resistencia de una bacteria a otra, descrita por primera vez por Watanabe en el Japón (16), quien demostró que la resistencia era debida a un elemento genético, extracromosomal o episoma, llamado Factor R, que se transmite entre las bacterias gram negativas cuando estas aparecen en el proceso de conjugación.

Aunque todavía no sabemos qué factores intervinieron en la aparición de la resistencia de las salmonelas estudiadas, a la mayoría de los antibióticos utilizados en Panamá, creemos que el Factor R pudo haber mediado en la aparición y en el desarrollo de las salmonelas resistentes en el medio hospitalario y en el urbano de la ciudad de Panamá. Pero será necesario determinar en el laboratorio si este Factor R fue el culpable, o si fueron otros los causales del alto índice de resistencia encontrada entre las bacterias estudiadas.

SUMMARY

The drug resistance pattern of 371 strains of *Salmonella* isolated between 1964 and 1974, from diarrheal and asymptomatic patients in Panama, was determined against eight antimicrobial drugs, by the by Bauer-Kirby disc method. The isolated organisms represented 47 different serotypes.

Increasing resistance to the drugs was observed yearly since 1964; resistant strain frequencies were higher among patients from the Children's Hospital and urban centers than among rural residents. *Salmonella* serotypes *worthington* and *typhimurium* not only showed the highest rates of resistance (94%

and 77%, respectively) but were also shown to be multiresistant to three or more drugs at the same time.

The indiscriminate use of antimicrobial agents may quite possibly be the principal factor in the appearance and maintenance of multi-resistant strains in Panama.

AGRADECIMIENTO

Los autores hacen constar su sincero agradecimiento a la Lic. Nedelka Martínez por su colaboración en el trabajo técnico de este estudio.

BIBLIOGRAFIA

1. Organización Panamericana de la Salud. Simposio sobre Disenteria Shiga en Centro América. Pub Científica No. 283, 1974
2. Mata LJ, Gangarosa EJ, Cáceres A, Perea DR, Mejicanos ML: Epidemia de Disenteria Shiga en Centroamérica. I. Investigaciones Etiológicas en Guatemala, 1969. Bol Of Sanit Panam 71: 93-107, 1971
3. Gonzalez A, Heredia A, Guzmán J y Col: Epidemia de Tifoidea por cepas cloranfenicol resistentes en México en 1972. Rev Inv Salud Pública (México) 34: 37-64, 1974
4. Gangarosa EJ: Perspectivas del Problema Global de las Enfermedades Entéricas, 1975. Bol Of Sanit Panam 80: 397-402, 1976
5. Kourany M, Vásquez MA: Enteropathogenic bacteria associated with diarrhea among infants in Panamá. Am J Trop Med Hyg 18: 930-935, 1969
6. Kourany M, Vásquez MA, Mata LJ: Prevalence of pathogenic enteric bacteria in children of 31 Panamanian communities. Am J Trop Med Hyg 20: 608-615, 1971
7. Kourany M, Vásquez MA: A survey to asses potential disease hazards along proposed sea level canal routes in Panamá and Colombia. VI. Enterobacterial pathogens in man. Milit Med 139: 625-629, 1974
8. Edwards PR, Ewing WII: Identification of Enterobacteriaceae, 3ed, Minneapolis, Minn, Burgess, 1972
9. Bauer AW, Kirby WMM, Sherris JC, Turck M: Antibiotics susceptibility testing by standardize single disc method. Am J Clin Path 44: 493-496, 1966
10. Hook EW, Bennett IL Jr: Other *Salmonella* infections, en *Principles of Internal Medicine*, ed por Harrison TR, Adams RD, Bennett IL Jr. y Col, 5ed, New York, McGraw-Hill, 1966, pp 1556-1558
11. MacDonald WB, Friday F, Mc Eachain M: The effect of cloramphenicol in salmonella enteritis of infancy Arch Dis Child 29: 234-241, 1954
12. Dixon JMS: Effect of Antibiotics treatment on duration of excretion of *Salmonella typhimurium* by Children. Br Med J 2: 1343-1345, 1965
13. Rosenstein BJ: Salmonellosis in infants and children: epidemiologic and therapeutic considerations. J Pediat 70: 1-7, 1967
14. Banfi A, y Col: Sensibilidad de *Salmonella typhi* frente al cloranfenicol en los últimos 16 años. Rev Chilena Pediatría 46: 13-15, 1975

15. World Health Organization, Weekly epidemiological record, 49: 65-69, 1974
16. Watanabe T: Infective heredity of multiple drug resistance in bacteria. Bact Rev 27: 788-794, 1963