Dres. R. González Puig,
N. Menchaca,
Br. W. Nión

la resistencia bacteriana
bacterias sin pared celular

Los autores estudian uno de los más importantes temas de la Medicina actual: la Resistencia Bacteriana.

En la primera parte del trabajo, que publican en este número, enumeran los más importantes mecanismos de la misma, y estudian, en forma detallada, dos grupos de microorganismos que presentan esta propiedad: los Mycoplasmas y Bacterias en Forma L.

INTRODUCCION

La resistencia bacteriana constituye uno de los temas más importantes de la medicina actual. Concita el interés de microbiólogos, inmunólogos, bioquímicos, patólogos y clínicos. Los mecanismos por los cuales las bacterias se hacen resistentes a las drogas quimioantibióticas son múltiples; algunos de ellos están aclarados, otros en vías de esclarecerse y muchos son aún desconocidos. Los problemas que plantea la Resistencia Bacteriana en el campo de la investigación pura son numerosos y constituyen un desafío para la biología, pero más trascendente es su repercusión en la práctica médica al dejar al clínico desprovisto de armas esenciales en la lucha contra la infección.

Debemos expresar en forma harto simplificada que se conocen y se han estudiado a fondo los mecanismos defensivos del hospedero agredido por microorganismos patógenos; la inmunología es una ciencia médica apasionante sobre la que se han escrito y se seguirán escribiendo muchos tratados que explican como se realiza esa defensa. A su vez el agente agresor se defiende y trata de ejercer su acción deletérea creando la resistencia bacteriana; de tal manera que podríamos decir que existe también una inmunidad desarrollada por el microorganismo para su defensa. Esta inmunidad bacteriana le permite subsistir manteniendo su potencia agresora y resistiendo la acción de las drogas utilizadas para destruirlos.

Establecer todos los mecanismos de resistencia bacteriana es imposible. A la luz de los conocimientos actuales intentaremos, con la finalidad de desarrollar el tema, dar una enumeración lo más completa posible de aquellos que parecen más indiscutibles.

MECANISMOS DE RESISTENCIA BACTERIANA

1) Ausencia de pared celular: mycoplasmas. Son resistentes a: bactericidas en general, eritromicina (parcial), sulfas, lincomicina (parcial cepa T).
2) Suspensión de pared celular: Formas L. Son resistentes a: bactericidas en general, eritromicina, sulfas y cloranfenicol.
3) Alteración de la pared celular (permeabilidad). Son resistentes a bactericidas en general y eritromicina.
4) Bacterias desarrolladas. Son resistentes a bactericidas en general, eritromicina, sulfas, isoniazida y estreptomicina.
5) Alteración de sistemas enzimáticos. Son resistentes a bactericidas en general.
6) Producción de antagonistas. Son resistentes a sulfas.
7) Cambios en el metabolismo bacteriano (disminución). Resistencia a cualquier antibiótico.
8) Bacterias dependientes de la droga.
9) Bacterias no (o mal) identificadas.
10) Bacterias más fuertes. Resistencia a cualquier antibiótico.
11) Alteración de elementos bioquímicos internos.
12) Adquisición de genes (R): episoma. Comprende los diversos mecanismos de la resistencia bacteriana transferible (R.B.T.). Por ahora solo comprende a gérmenes Gram negativos: las enterobacteriáceas: shi-

gella, e. coli, s. tiphi. No se observó en otros. Son resistentes a: Cloranfenicol, tetraciclinas, sulfas, estreptomicina y más recientemente a la ampicilina.

Es evidente que no pretendemos en esta clasificación agotar todos los mecanismos que pueden actuar y es posible que nuevos conocimientos modifiquen este esquema.

En este trabajo vamos a desarrollar los dos primeros capítulos de los mecanismos propuestos por razones de espacio; esto es: ausencia de pared celular (mycoplasmas) y suspensión de pared celular (formas L).

BACTERIAS SIN PARED CELULAR

Es imprescindible antes de encarar el estudio pormenorizado, establecer una serie de definiciones que permitirán comprender y situar el problema. Definiremos sucesivamente:

a) P.P.O. (Mycoplasmas).

b) P.P.L.O. (Mycoplasmas).

c) Bacterias a forma L.

d) Protoplastos.

e) Esferoplastos.

a) **P.P.O. (Mycoplasmas).** La sigla corresponde a organismos de la pleuro (P) neumonía, en bovinos. Son bacterias patógenas para animales: bovinos, caprinos, ovinos. Se reproducen en medios artificiales.

b) **P.P.L.O (Mycoplasmas).** La sigla corresponde a organismos semejantes al grupo de la pleuro (P) neumonía. La L es la inicial de "like". Son una misma entidad con los P.P.O. Aislados en animales: perros, gatos, aves de corral y también en humanos. Se reproducen como los anteriores en medios artificiales. Son saprofitas, parásitos o patógenos. Según muchos investigadores actuarían como oportunistas.

c) **Bacterias en forma L.** Denominadas así por el Instituto Lister de Londres. Pierden su pared celular ante la agresión de distintos agentes orgánicos o antibióticos. En estas condiciones no son virulentos aunque deriven de bacterias patógenas. Como veremos más adelante ya son numerosas las bacterias conocidas que pueden adoptar esta forma de resistencia. Las que interesan a los fines prácticos son las formas L. inestables, que al eliminarse o neutralizarse el agente agresor, retornan a su toxicigenicidad anterior. Representan un mecanismo importante en la resistencia bacteriana inducida.

d) **Protoplastos.** Se las clasifica aparte de los mycoplasmas y de las formas L. por no reproducirse en medios artificiales, aunque desde el punto de vista morfológico todas representarían una sola entidad. No logran recrear la pared como las formas L. inestables.

e) **Esferoplastos.** Hay quienes las incluyen como formas L., pero se diferencian de éstas en que disponen de restos de pared celular. Estos restos son suficientes para la implantación de bacteriófagos.

Por su morfología y modo de reproducción en vivo los P.P.O., P.P.L.O., bacterias en forma L. y los protoplastos, demuestran estar estrechamente vinculados aunque se discute cual es el organismo base de este sistema.

Klienerberber (24, 25, 26) y Edward (13, 14) sostienen que hay relación entre las formas L. de las bacterias y los protoplastos, pero rechazan esta posición entre los mycoplasmas y las formas L., pues entienden que las diferencias serológicas entre ambas indican un origen distinto.

Tulasne (48) y Dienes (8, 9) sostienen que los P.P.L.O. son mutantes estabilizadas a forma L. Apoyando este criterio existen trabajos en los que se demuestra que P.P.L.O. aislados de las vías urogenitales del hombre, por mutación hacia atrás, originaron streptococus fecalis, proteus mirabilis, alcaligenes fecalis, corynebacterium y diphteroides, todas bacterias, que a su vez, producen formas L. (32, 45, 46, 47, 50).

Hayflick (22, 23) y Chanock (2, 3, 4, 5) tienen el mismo concepto porque las unidades mínimas reproductivas son morfológicas y físicamente similares en modo de reproducción, estímulos, resistencia y otros aspectos del metabolismo. Las microfotografías electrónicas publicadas por Dienes en 1953 (9), no demostraron diferencias morfológicas en la reproducción de los organismos en fase L. y las de P.P.L.O. de presentación natural aisladas del hombre. Peshkoff (34) sugiere una hipótesis especial basada en que el mycoplasma puede ser considerado la unidad autoreproductora más pequeña, la forma base, al poseer un biosistema autónomo suficiente. Las formas L. serían entonces cambios que representarían, en realidad, un fenómeno atávico en dichas bacterias.

En suma y sin advertirse aún la solución definitiva del problema, se pueden considerar como bacterias que carecen de pared celular los P.P.O., P.P.L.O., las formas L. mutantes y los protoplastos. Las bacterias definidas como esferoplastos, aunque sus enzimas son inhibidas por la presencia de penicilina o cicloserina, suelen tener pared celular suficiente para la implantación del bacteriófago específico, con lo cual no estarían exactamente comprendidas en el grupo anterior.

La ausencia de pared de los microorganismos que nos ocupan es de enorme importancia y es debido a ello su resistencia a varios antibióticos bactericidas cuyo mecanismo de acción se ejerce justamente sobre la pared bacteriana. La pared bacteriana es una estructura propia de la bacteria; en las células animales se encuentra sólo la membrana citoplasmática cuya cubierta exterior y las células vegetales tienen una estructura particular que es la celulosa. Es esencial establecer algunos datos aportados por los estudios electrónicos sobre la pared bacteriana; su estructura química es la responsable de la virulencia, así como de los fenómenos de inmunidad (36, 37). Los antígenos contenidos en la pared de las bacterias Gram negativas son responsables del shock endotoxínico (18, 19, 20, 44) de cierta frecuencia, en las infecciones provocadas por enterobacteriáceas. La diferente composición química de la pared permite diferenciar los gérmenes en Gram positivos y negativos. Los primeros tienen pared más gruesa y la constituyen aminoácidos y polipéptidos, entre los cuales se hallan los ácidos tecoicos, algunos lípidos, un 50 % de sustancias reductoras y ninguna proteína; los Gram negativos tienen pared más delgada, mayor variedad de aminoácidos, no tienen ácidos tecoicos, las sustancias re-

ductoras son escasas y los lípidos están en proporción de un 20 %.

Independientemente de las variedades de composición química existe una estructura básica dada por dos azúcares y tres a cuatro aminoácidos. Los azúcares están relacionados con la glucosa: uno es la glucosamina y el otro, de gran importancia, es un derivado láctico de la glucosamina, designado con el nombre de ácido murámico. Los aminoácidos son el ácido glutámico, la glicina, la alanina, la lisina y el ácido di amino pemélico; estos aminoácidos están unidos por puentes peptídicos, teniendo cada germen su tipo de unión.

El estudio de la pared bacteriana es fundamental porque es en ella donde tiene lugar la acción de los antibióticos bactericidas más importantes como las penicilinas y las cefalosporinas. Actuarían bloqueando la síntesis de la pared a través de la inhibición de algunos de los constituyentes esenciales ya citados y en especial del ácido murámico. Se ha establecido con bastante precisión el mecanismo de acción de la penicilina (16, 37) que se resume así:

a) Perturbación en la formación de la pared bacteriana.
b) Las bacterias se transforman así en elementos celulares esféricos que por razones de osmolaridad incorporan agua exterior.
c) Este aumento de tamaño es controlado en parte por la membrana celular o por algún resto de pared.
d) La presión interior aumentando progresivamente excede la resistencia de los restos de pared o de la membrana citoplasmática y la bacteria estalla. Esto ha hecho decir que la penicilina mata por shock osmótico (37).

Como se comprende, las bacterias a que vamos a referirnos, al estar desprovistas de pared celular, quedan excluidos de la acción de los más importantes antibióticos bactericidas.

MYCOPLASMAS

Los mycoplasmas, englobados en las siglas P.P.O. y P.P.L.O., son agentes patógenos conocidos desde **1898**, pero sin mayores precisiones (33). En 1938, al desarrollar Elford (15) los primeros filtros con los cuales un microorganismo podía ser medido en su diámetro, se encontró que los mycoplasmas tenían una dimensión de 0.12 a 0.15 micras de diámetro, con lo cual resultaban ser más pequeños que muchos virus.

Klienerberger (24) aísla por primera vez en 1935 una bacteria de pared celular inestable, a partir del streptobacilus moniliforme: Bacterias formas L. o fase L.

Dienes y Edsall (7) aíslan en 1937 un organismo semejante a los P.P.O. en el hombre, en el pus de un absceso de glándula de Bartolino.

Eaton (10, 11, 12) en 1944 localiza el agente causal de la neumonía atípica primaria. Se le considera un virus grande (agente Eaton).

Edward y Freundt (14) introduce en 1956 la sigla P.P.L.O. en su clasificación y nomenclatura de los organismos del grupo de la pleuroneumonía.

Liu (28, 29) aísla una cepa de agente Eaton.

Channock (4, 5), Hayflick y col. (22, 23) aíslan el agente Eaton en el medio sólido de Edward modificado y demuestran que pertenece al grupo mycoplasma; posteriormente designado m. pneumoniae. Con esta cepa logran inocular a voluntarios humanos por vía nasofaríngea, provocando la neumonía atípica primaria, con respuesta de anticuerpos específicos.

Su ubicación biológica es objeto de controversia, aunque muchos investigadores los consideran como puente entre los virus grandes y las bacterias. Por el tamaño de su unidad reproductora, filtrabilidad y mecanismo de reproducción se asemejan al grupo psitacosis, pero, como las bacterias, pueden ser cultivadas en medios artificiales (sin células). Hay quienes los consideran organismos estabilizados a partir de bacterias forma L. Carecen de pared celular y esta particularidad retrasó su conocimiento al no poder ser teñidos en los cultivos por los métodos usuales para el estudio de las bacterias y tenerse que recurrir a métodos especiales.

Son Gram negativos, pleomórficos, aunque adoptan en general la forma de cocos o bastones, aislados, en pares o en cadenas. Presentan características bioquímicas individuales que permiten precisar cada especie en particular. Su reproducción se caracteriza por la rotura superior de los filamentos, la que se hace en cuerpos elementales, filtrables, cada uno de los cuales constituye una unidad reproductora. No formaría como las bacterias un plano de separación en la división, aunque se ha reportado que el m. laidlawii tendría dos métodos de reproducción, uno de los cuales sería como en las bacterias de reproducción binaria.

La masa viviente del mycoplasma es 1.000 veces menor que el promedio de una bacteria y 1.000.000 deveces menor que una célula eucarionte. Es la simplificación extrema de las estructuras y funciones que se encuentran en células superiores. Aunque su tamaño es variable son los organismos de vida independiente (unidad autoreproductora) más pequeños. El m. laidlawii considerado, por ahora saprofita, es el P.P.L.O. más pequeño. El diámetro de su cuerpo elemental es sólo de 0.1 micra, conteniendo 1.200 moléculas. Las colonias varían entre grandes, 200 a 600 micras, y pequeñas, de 10 a 20 micras, correspondiendo éstas a un mycoplasma muy especial, Cepa T, relacionado a graves infecciones urogenitales humanas, de carácter crónico (30, 31).

Desde un punto de vista práctico interesa su ubicación ecológica y patológica con respecto a infecciones del hombre y los animales.

Los mycoplasmas se han aislado de muestras del suelo y aguas residuales. Son gérmenes que pueden actuar como saprofitas, parásitos y oportunistas. Se les ha localizado en infecciones a nivel de articulaciones, vías respiratorias y urogenitales; pero recientes y mejores métodos de detección ha permitido ubicarlos en sangre, médula ósea, tracto anal, piel, líquido cefalorraquídeo (1). Un hecho fundamental en la ubicación nosológica de estos agentes, se produce en 1944 cuando Eaton (10) reconoce el agente causal de la neumonía atípica. En 1962 se establece que el agente aislado por Eaton es un mycoplasma (4, 23), echando por tierra la etiología vírica de esta enfermedad.

Los mycoplasmas conocidos son ya numerosos y pueden ser identificados entre sí por sus características antigénicas, enzimáticas y de cultivo. Por lo general, el período de incubación para aislarlos y cultivarlos es más largo que el de la mayoría de las bacterias; a veces son necesarios períodos de incubación hasta de 30 días antes que los resultados negativos puedan ser aceptados como definitivos. Teniendo en cuenta la importancia, incluso social, de los procesos infecciosos que provocan, esta exigencia debe ser cubierta como rutina a los fines de un diagnóstico correcto y un tratamiento eficaz.

Para lograr en los cultivos de mycoplasmas un crecimiento adecuado es necesario utilizar en los medios selectivos inhibidores bacterianos o fungicidas. Los más usados son: penicilina, anfotericina B y acetato de talio al 1.1000 (excepto cepa T). La temperatura óptima de cultivo es de 37°. Por lo general presentan clásicas colonias en "huevo frito", en medio sólido, con centros circulares negros que penetran en el agar. No comparten esta característica el m. pneumoniae (agente Eaton) y el M. cepa T. El M. Laidlawii y el M. cepa T. no requieren para su crecimiento esterol ni proteínas. Todos los agentes estudiados necesitan medios alcalinos, excepto M. cepa T que crece en medio ácido. El crecimiento es inhibido sin excepción por los anticuerpos específicos o por la presencia de antibióticos tetraciclínicos.

ACTIVIDAD PATOGENA

Los mycoplasmas tienen predilección por las mucosas. Habitualmente se encuentran comprometidos en infecciones de vías respiratorias, urogenitales y en articulaciones. Su presencia, como ocurre con otras bacterias patógenas, también se observa en un alto porcentaje de personas sin síntomas clínicos. Sólo el m. pneumoniae cumple hasta ahora con los postulados de Koch, pero esta omisión, que en el fondo es un problema de técnica-tiempo, no inhabilita el significado de trabajos de investigadores de todo el mundo que adjudican a estas bacterias sin pared celular el rol etiológico o principal de gran número de infecciones, cuya característica principal parece ser la cronicidad y recidivancia. Se ha comprobado, sin lugar a dudas, que actúan como oportunistas; esto determina que al identificar una bacteria patógena se le adjudique la etiología del cuadro, lo que parece ocurrir con frecuencia en las uretritis. Esto puede provocar el uso de drogas útiles para aquel germen, pero no para la mayoría de los mycoplasmas y de las bacterias a forma L., con el agravante para estas últimas, que no sólo son ineficaces sino que pueden precipitar su formación.

Vamos a pasar revista a los mycoplasmas que se han aislado en humanos y los cuadros clínicos que se admite actualmente producen en el hombre.

CLASIFICACION DE LOS MYCOPLASMAS

Se conocen los siguientes: M. pharingis, M. fermentans, M. salivarium, M. laidlaw, M. pneumoniae y M. hominis 1 y 2. Mencionaremos también la cepa T de Shepard (40) de más reciente conocimiento.

El M. pharingis también llamado orale, se ha aislado en las secrecienes bucofaríngeas y en médula ósea. Se considera que produce el síndrome de Sjögren.

El M. fermentans se ha aislado del tracto urogenital, a veces como germen único y otras asociado con bacilos fusiformes o espiroquetas.

El M. salivarium se ha aislado también de la bucofaringe. Se ha insistido en su frecuente presencia en el lupus eritematoso.

El M. laidlawii se ha aislado de la bucofaringe. Al parecer se comporta como saprofita. Se ha encontrado asociado con el virus de la leucemia murina.

El M. pneumoniae (Eaton) se ha aislado de las vías respiratorias. Se considera agente de la neumonía atípica, gripe, resfríos, bronquitis crónica, rinofaringitis, laringitis, fiebre catarral, traqueítis y abscesos pulmonares. Se ha aislado además aunque se discute su rol etiológico en el oído en miringitis, de la piel en eritemas multiformes y del L.C.R. en complicaciones neurológicas y afecciones como meningoencefalitis aguda infantil, ataxia aguda cerebral y polineuritis aguda.

El M. hominis 1 se ha encontrado en vía urogenital en afecciones como: uretritis inespecíficas, salpingitis, cervicitis, vaginitis y abscesos pélvicos. Puede coexistir con gonococos, su desarrollo requiere un medio alcalino con pH óptimo de 8. Se ha hallado además en canal anal, sangre, médula ósea y bucofaringe.

El M. hominis 2, que corresponde al M .arthritides aislado en ratas, se ha encontrado en articulaciones en las siguientes afecciones: artritis reumatoidea, síndrome de Stevens-Johnson y síndro me de Reiter (19, 49).

Todos los mycoplasmas aislados en el hombre son sensibles sólo a tetraciclinas y lincomicina.

Una mención aparte merece la cepa T (M. tiny), aislado por Shepard (39, 40, 41, 42, 43). Se ha encontrado en tracto urogenital produciendo uretritis que pueden confundirse con gonococcias, en cervicitis, vaginitis, membranas fetales y en el aborto habitual. Por lo general no hay cocos asociados, se desarrollan en medio ácido, con un pH óptimo de 6. Son sensibles a las tetraciclinas, macrólidos y sólo parcialmente a la lincomicina. Shepard encontró en enfermos afectados de uretritis no gonocóccicas (U.N.G.), estudiando la secreción, colonias grandes y pequeñas. Las más pequeñas estaban relacionadas con la enfermedad del paciente y los describió como colonias T (Tiny). La colonia T es el resultado de un defecto metabólico del germen que produce una ureasa. Requiere urea para su propagación, pero como no puede degradar el amoníaco producido que se acumula en el medio, su desarrollo se detiene (17). El éxito de Shephard fue logrado por ajustar el medio de aislamiento a un pH 6. Es el único mycoplasma conocido que tiene actividad de ureasa, por lo cual las colonias se pueden detectar por una reacción de color.

Es muy elevada la proporción de adultos que presentan anticuerpos para cepa T, sin síntomas clínicos de enfermedad. Según estadísticas realizadas en distintos países la incidencia de la cepa T en la etiología de la U.N.G. justificaría que se la clasificara como una entidad clínica aparte: la sexta enfermedad venérea. Si bien hemos visto

que otros mycoplasmas pueden producir uretritis, es la cepa T, la que se aísla con más frecuencia, su característica de desarrollar en medio ácido, por oposición al resto, puede servir como elemento primario, para determinar su presencia.

Su asociación en pacientes (soldados) con uretritis no gonocócica, oscilaría según muchos investigadores, entre un 60 % a 80 % y el índice de hallazgo mediante raspaje uretral en sus compañeras sexuales (asintomáticos) era un 30 % mayor que en mujeres control, esto confirmaría la importancia de la vía venérea para la trasmisión de mycoplasma cepa T y otros. Al margen de considerar con igual nivel de importancia otros factores como: aislación del enfermo, tratamiento simultáneo de la pareja sexual, aunque esté asintomática; cultivos con elementos adecuados, controles trimestrales, etc., cualquier intento para lograr la erradicación de esta infección venérea, debe tener en cuenta tanto a los mycoplasmas mencionados como a las formas L. inestables de distintas bacterias (n. gonorreae, proteus, E. coli); de esta manera emplearemos con éxito un importante arsenal terapéutico cada vez más numeroso y potente, logrando controlar esta enfermedad que en todas partes del mundo, en lugar de disminuir, aumenta en forma alarmante.

BACTERIAS EN FORMA L.

Son bacterias cuya característica es perder, definitiva o transitoriamente, su pared celular, por la acción de distintos agentes agresores (antibióticos, lisozima, etc.). Este hecho no determina ni su lisis ni la suspensión de sus procesos metabólicos vitales. Fueron observadas por primera vez por Kleinerberger (24, 25, 26) en cultivos de streptobacillus moniliformes. Se denominaron así por el Instituto Lister de Londres. Son consideradas a los fines de la taxonomía, como organismos P.P.L.O., del orden mycoplasmatales.

Las formas L. (F.L.) devienen espontáneamente del s. moniliformes, proteus vulgaris, s. tiphy, ciertos bacteroides, etc., pero en otras bacterias el proceso de pérdida de la pared debe ser inducido con penicilina; con esta medicación Dienes (8, 9) obtiene una F.L. de hemophilus influenzae; también se logró aislar F.L. de n. gonorrea usando sulfadiazina. Dienes (8) en 1939 logró comprobar la evolución de una bacteria común, a bacteria F.L. en láminas de cultivo de crecimiento sucesivos y observó como revertían luego a su forma original, recreando su pared. Comprobó, asimismo, que sólo aquellas cepas de bacterias de reproducción por cuerpos grandes producen la variante F.L. estable, designación que queda reservada para las bacterias que habiendo perdido su pared son incapaces de recrearla.

Las reacciones químicas son las mismas que las de la bacteria original, pero se producen más lentamente y las reacciones serológicas muestran un cercano parentesco antigénico entre ambas.

La mayoría de las F.L. son inestables y revierten a la forma de la bacteria madre cuando pasan a un medio libre del agente utilizado.

Con respecto a si la eliminación de la pared celular es total, o no, hay algunas discusiones, aunque todos coinciden que la pared como tal, no existe; esto estaría confirmado por el fracaso de los antibióticos cuyo mecanismo de acción se ejerce sobre la pared celular. En las formas L. de estafilococo no se ha encontrado vestigios de ácido muránico; en las F.L. de salmonella tiphy se ha comprobado presencia de endotoxinas, lo que se explicaría por la persistencia de algunos elementos constituyentes de la pared; esto lo asimilaría más a esferoplastos (6, 38).

Las F.L. a pesar de carecer de pared no son frágiles y poseen una actividad osmótica superior a los protoplastos. Las F.L. que quedan estables, sin recrear la pared, no son patógenas.

Podemos establecer que las F.L. pueden ser inducidas por factores orgánicos, factores externos o espontáneamente.

Como factores orgánicos se citan: factores serológicos (antisueros), lisozima, leucocitos. Humphrey y White (21) informan que los neumococos pueden desarrollarse in vitro en presencia de anticuerpos. Si el anticuerpo lo es frente a la cápsula del germen el crecimiento puede dar lugar a bacterias rugosas, carentes de pared celular, pero el desarrollo no se evita.

Como factores externos se citan: gran número de antibióticos, relacionados en su acción con la pared celular, capaces de determinar F.L. de bacterias. Ellos son: penicilina, ampicilina y análogos, cefalosporinas, macrólidos, sulfas, cicloserina, gentamicina, rifampicina.

Las formas L. inestables, una vez suprimido el antibiótico revierten a su aspecto original, no bien se suprime éste, y en esas condiciones retornan su virulencia y son resistentes al mencionado antibiótico.

Finalmente existen observaciones en las que no se advierte la acción de un agresor definido y se admite que la F.L. es de producción espontánea. Martín y Lehman en un trabajo presentado en el X° Congreso de Microbiología, celebrado en México (1970) exponen que ciertas F.L. inestables se producirían por mutación espontánea, a partir de bacterias que poseen, por razones no conocidas, una pared celular defectuosa 'cell wall defective".

La trascendencia médica de las bacterias a F.L. es enorme. Al perder su pared en forma transitoria o definitiva una importante línea de antibióticos queda excluida. Si estos hechos se desconocen se insistirá con antibióticos bactericidas, que sólo lograrán inducir nuevas formas L. resistentes o se aumentará la dosis, lo cual es aún peor.

Muchas infecciones que se iniciaron como agudas, se transformarían en crónicas, con el agravante de ser asintomáticas. Esta particularidad patogénica de la bacteria tiene importancia social en el caso del n. gonorrea, una de las más lábiles en suspender su pared celular; al recuperarla luego de la ineficacia de la antibioterapia continuará con su virulencia y toxigenicidad intacta.

Los gérmenes patógenos que se reconocen en el moment oactual como capaces de adoptar la F.L. son numerosos; es muy posible que su número se acreciente en investigaciones futuras. Pasaremos a enumerarlos: streptobacilus moniliforme, e. coli, shigella, s. tiphi, paratiphi A y B, n. gonorrea, hemophilus influenzae, clostridium tetani, botulinum y per-

frigens, pasteurella pestis y tularense, vibrio coma, proteus vulgaris, bacilo anthracis, bacteroides, brucellas, corynebacterium, estafilococo dorado, estreptococo piógeno y fecalis.

Nos referimos ahora brevemente a otra forma de bacterias sin pared: los protoplastos.

PROTOPLASTOS

Con este nombre se designa el contenido plasmático total del interior de una célula sin pared celular: es decir, la mebrana citoplasmática y su contenido, considerado como unidad biológica fundamental. En estas condiciones englobaría P.P.O., P.P.L.O., y formas L.

Es un organismo íntimamente vinculado con los mycoplasmas por esta condición, en que, posiblemente como consecuencia del desarrollo de un mecanismo genético de resistencia bacteriana no sintetiza la pared celular, escapando así a la acción deletérea de agentes orgánicos: lisozima, anticuerpos, etc.

Disponen en su membrana citoplasmática de envolturas fortificantes especiales que regulan y controlan su elevada presión osmótica interior y no se desintegran. Como los mycoplasmas y forma L. no limita ni suspende sus funciones vitales normales. alimentación, reproducción, etc. A diferencia de aquellos no se reproducen en medios artificiales y cuando se encuentran sometidos a una sobrecarga osmótica se lisan.

Todos los protoplastos toman forma esférica aunque deriven de organismos en forma de bastón. Por el momento no parecen revestir la importancia clínica de las bacterias sin pared ya estudiadas. No se ha identificado ningún protoplasto patógeno para el hombre. Su interés radica en el hecho de ser, una forma de resistencia bacteriana por el mecanismo ampliamente utilizado de eliminar, suspender o alterar la pared celular.

BIBLIOGRAFIA

1. Carlson, H. J. et al.: Amer J| Dis. Child. 81:193, 1951.
2. Chanock, R. M.: J.A.M.A. 175:213, 1961.
3. Chanock, R. M. et al.: Proc. Nat. Acad. Sci. 48:41, 1962.
4. Chanock, R. M.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 110:543, 1962.
5. Chanock R. M. et al.: Science, 140: 662, 1963.
6. Dasinger B. L., Sutor F.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 111:399, 1962.
7. Dienes L., Edsall G.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 36:740, 1937.
8. Dienes L.: J. Infect. Dis., 65:24, 1939.
9. Dienes L., Weinberger H.: J. Bact. Rev., 15:245, 1951.
10. Eaton M. D. et al.: J. Exp. Med., 79:649, 1944.
11. Eaton M. D. et al.: J. Bact., 84: 1330, 1962.
12. Eaton M. D.: Amer. Rev. Microb., 19:379, 1965.
13. Edward D. G.: J. Gen. Microb., 4:4, 1950; 10:27, 1954.
14. Edward D. G., Freundt E. A.: J. Gen. Microb., 14:197, 1956.
15. Elford W. J.: In Doerr, R. and Hallauer, C. Hanbuch der Virusforschung, Erste Halfte. Wien. Julius Sprinberg p. 126, 1938.
16. Fischer T. M.: Antibióticos. Su importancia. Elección. Mecanismos de acción. 1972.
17. Ford D. K.: J. Bact., 84:1028, 1962. 85:699, 1963.
18. González Puig R., Fazzio Montans H.: El Día Médico Urug., 354:4297, 1962.
19. González Puig R., Fazzio Montans H.: El Día Médico Urug., 381:271, 1965.
20. González Puig R., Fazzio Montans H.: El Día Médico Urug., 459:1278, 1971.
21. Humphrey J. H., White R. G.: Inmunología Médica, 1972.
22. Hayflick L., Stanbridge E.: Ann. N. Y. Acad. Sci., 143:608, 1967.
23. Hayflick L.: The Mycoplasmatale and The L. Phase of Bacteria, N. York: Appleton Century Crofts Ed. 1969.
24. Klieneberger E.: J. Path. Bact., 40: 93, 1935.
25. Klieneberger E.: Biol. Rev., 29:154, 1954.
26. Klieneberger E.: N. Y. Acad. Press, Inc., 1962.
27. Laidlaw P. P., Elford W. J.: Proc. Roy. Soc. London S. B., 120:292, 1936.
28. Liu C.: J. Exp. Med., 106:455, 1957.
29. Liu C., Eaton M. D.: J. Exp. Med., 109:545, 1959.
30. Morowitz H. J. et al.: J. Bact., 85: 134, 1963.
31. Morowittz H. J., Tourtellotte M.: Selec. de Scient. Am. Marzo 1972.
32. Moustardier G. et al.: Ann. Inst. Pasteur 85:520, 1952.
33. Nocard M. E. et al.: Ann. Inst. Pasteur, 12:240, 1898.
34. Peshkoff M. A.: X Congreso Microb. Méjico 1970.
35. Razin S., Cosenza B. J.: J. Bact., 91:858, 1966.
36. Sharon N.: Scient. Amer., 220:92, 1969.
37. Sharon N., Danciger J. y S.: Sandorama III, 1971.
38. Sharp J. J.: J. Bact., 86:692, 1963.
39. Shepard M. C.: J. Bact., 75:351, 1958.
40. Shepard M. C. et al.: J.A.M.A., 188: 279, 1964.
41. Shepard M. C., Lunceford C. D.: Journal. Bact., 89:265, 1965.
42. Shepard M. C., Lunceford C. D.: J. Bact., 93:1513, 1967.
43. Shepard M. C.: Ann. N. Y. Acad. Sci., 143:505, 1967.
44. Silva C.: Urología práctica: Hughes F. A., Schenone H., p. 400, 1971.
45. Smith P. F. et al.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 96:550, 1953.
46. Smith P. F.: Ann. N. Y. Acad. Sci., 79:543, 1960.
47. Smith P. F., Koostra W. L.: J. Bact., 93:1853, 1967.
48. Tulasne R., Bringmann G.: Rev. Inmun., 16:325, 1952.
49. Warthin T. A.: Amer. Med., 9:827, 1948.
50. Whitler R. G.: Fed. Proc., 15:622, 1956.