

CONTRIBUCIONES ORIGINALES

**ALTERACIONES DE LA FLORA HABITUAL Y DESARROLLO
DE INFECCIONES AÑADIDAS POR EL USO
DE ANTIBIOTICOS**

ANTONIO GONZÁLEZ OCHOA *

Las modificaciones en la flora intestinal, bucal, pulmonar, vaginal y cutánea, producidas por los antibióticos traen por consecuencia un aumento de bacterias y hongos resistentes a esos fármacos. Entre los primeros predominan Staphylococci, Enterococci, Pseudomonas y Proteus; y entre los segundos Candida, Aspergillus, Mucor y Criptococcus. El perjuicio mayor de estos cambios de flora es la potencial sobreinfección por Staphylococcus y Candida.

Se insiste particularmente en la candidosis, padecimiento debido a la combinación de toxinas y enzimas irritantes originadas por el desarrollo exagerado de Candida, más los efectos de los antibióticos mismos sobre las defensas inmunológicas contra la levadura, factores que contribuyen al aumento cada vez mayor de esta enfermedad, particularmente en sujetos debilitados y en niños, máxime si además reciben corticosteroides, citostáticos o radioterapia.

Se mencionan algunos datos de interés en relación con la candidosis del aparato digestivo, vagina, septicémica, endocárdica, broncopulmonar, del aparato urinario y cutánea.

* Académico numerario. Instituto de Salubridad y Enfermedades Tropicales. Secretaría de Salubridad y Asistencia.

Aceptando la hipótesis de que las formas graves de candidosis se originarían por la penetración de la levadura a través de la pared intestinal, se hace hincapié en el suministro bucal de nistatina con finalidad profiláctica. Se menciona la gran utilidad de la 5-fluorocitosina en el tratamiento de la moniliasis visceral, particularmente en la del aparato urinario y de la septicémica.

Los antibióticos, como prácticamente la totalidad de los medicamentos tienen efectos colaterales indeseables; de éstos, destacan los debidos a su toxicidad directa y estados de sensibilización. En esta exposición se tratarán los relacionados con la alteración de la flora habitual y el desarrollo de infecciones añadidas.

Determinadas enfermedades por hongos e infecciones bacterianas, que en el pasado eran raras, se han vuelto a últimas fechas cada vez más frecuentes, observándose entre las primeras: candidosis, aspergilosis, mucormicosis, criptococosis e histoplasmosis principalmente, y entre las infecciones por bacterias las debidas a *Staphylococci*, *Enterococci*, *Pseudomonas*, *Proteus* y *Citrobacter*.

Dado que los antibióticos habían sido incriminados por numerosos autores como responsables de favorecer las infecciones por hongos, Keye y Magee desde 1956¹ publicaron un estudio examinando el material de autopsias en relación a cuatro periodos cronológicos: a) periodo anterior al uso de las sulfonamidas (1919-1936), b) periodo de las sulfonamidas (1937-1941), c) periodo de la penicilina (1942-1947), y d) periodo de los antibióticos múltiples de amplio espectro (1948-1955); analizados los resultados se puso de manifiesto un significativo aumento en la incidencia de las infecciones por hongos durante el periodo de los antibióticos de amplio espectro (1948-

1955), de manera que entre 15 845 autopsias practicadas en el Barnes and St. Louis Children Hospital los autores pudieron encontrar 88 casos de micosis profundas, de los cuales 63 se produjeron después de 1947, es decir cuando los antibióticos de amplio espectro principiaron a ser ampliamente utilizados. La histoplasmosis, criptococosis, candidosis, mucormicosis y aspergilosis fueron las que mostraron una mayor incidencia. Estas observaciones demuestran de manera indiscutible la mayor frecuencia de determinadas infecciones por hongos en los años recientes, comparada con lo observado antes del uso de los antibióticos, y es así mismo interesante el hecho de que este tipo de infecciones esté comúnmente asociado con infecciones por bacterias resistentes a los antibióticos, particularmente *Staphylococci*.

Un año más tarde Welch y col.² presentaron los datos obtenidos en una admirable encuesta realizada en los Estados Unidos de América por la Food and Drug Administration para averiguar la realidad respecto a las complicaciones de la antibioterapia, tomando en cuenta por una parte aquellas complicaciones graves que mataron o pusieron en peligro la vida del individuo, y por la otra, los casos moderados de esas mismas complicaciones. Se observó que después de la sensibilización, que es el problema de mayor importancia, venía en segundo lugar el de las

infecciones sobreañadidas a consecuencia de los cambios de flora, fundamentalmente la intestinal, la pulmonar y la cutánea. En dicha encuesta se tomó la información de 827 hospitales distribuidos en diferentes estados de la Unión Americana, con un total de 198 332 enfermos (cuadro 1), se recibieron 3 419 historias clínicas de complicaciones yatrogénicas de los antibióticos y se consideraron complicaciones graves 1 070 casos en que los pacientes fallecieron o fueron colocados en grave peligro para su vida, y otros 1 925 casos de complicaciones moderadas; entre los primeros, 107 correspondieron a infecciones añadidas, y entre los casos moderados hubo 124 de esa etiología. Si nos referimos a esta encuesta norteamericana de hace varios años es por no haber encontrado datos estadísticos de conjunto recientes, sino sólo reportes aislados, y menos aún información nacional al respecto.

Los estudios de Martins-Campos y col. (1958), pusieron de manifiesto que existen variaciones individuales y estacionales muy ostensibles en la flora normal y que el impacto de los antibióticos sobre esas floras es por consiguiente diverso, siendo mayormente variable en relación con las diferencias estacionales; pero en términos generales hay cierta constancia por lo que

se refiere al hecho de que las mayores modificaciones de la flora se observan con los antibióticos de amplio espectro y con las dosis mayores, así como que los cambios más frecuentemente observados consisten en un aumento de los microorganismos resistentes de la flora aerobia, de las bacterias coliformes, de *Proteus*, *Staphylococci* y de *Candida albicans*.

El perjuicio mayor debido a los cambios de flora que favorecen la sobreinfección según Welch y col.,² corresponde a la originada por *Staphylococcus* y por *Candida*. Entre los médicos, y desde luego entre los cirujanos, se conoce bien la sobreinfección por *Staphylococcus*, pero en cambio se presta menor atención a la infección monilíásica, motivo por el que nos referiremos particularmente a ésta.

Las modificaciones en la flora intestinal, bucal, vaginal, cutánea y pulmonar, producidas por los antibióticos traen por consecuencia un desarrollo exagerado de *Candida*. Este hecho es debido a la eliminación de organismos que entran en competencia de nutrientes dejándole el campo libre a la levadura, así como a la disminución de organismos que secretan sustancias antifúngicas.

Existe suficiente evidencia acerca de dos hechos: uno que el problema médico de la candidosis exhibe una creciente magnitud, y el otro que los enfermos sometidos a tratamiento con antibióticos muestran enormes aumentos en la población de *Candida albicans*, particularmente en el aparato digestivo. Este segundo hecho es sin duda un fenómeno biológico diferente del primero el cual es un fenómeno patológico, o sea la candidosis, y no deben ser confundidos; sin embargo, el fenómeno biológico conduce al patológico, particularmente en los enfermos debilitados.

Cuadro 1 Infecciones sobreañadidas entre 198 332 enfermos que recibieron antibióticos *

	No. de casos
Complicaciones yatrogénicas graves:	1 070
Sobreinfección	107
Complicaciones yatrogénicas moderadas	1 925
Sobreinfección	124

* Según Welch y col., 1957.

Además, los antibióticos aumentan la agresividad de *Candida albicans* por acción sobre el hongo mismo y por favorecer la aparición de la candidosis al disminuir los mecanismos de defensa. Roth y Murphy³ desde 1957 encontraron una endotoxina de *Candida albicans* que no resultaba nociva para el ratón cuando se le inyectaba sola, pero que mataba al animal cuando era tratado con clorotetraciclina. Desde el momento en que *Candida albicans* prolifera intensamente en el aparato digestivo de los sujetos sometidos a la antibioterapia, la endotoxina de *Candida* asume gran importancia como factor patogénico, máxime si el enfermo recibe tetraciclina. Esta endotoxina, juntamente con una enzima proteolítica (leucina aminopeptidasa) producida también por la levadura, lesiona la mucosa y facilita su penetración en las estructuras profundas y hasta al torrente sanguíneo (Kim y col. 1962).⁴ Desde hace algunos años se conoció la existencia de defensas inmunológicas contra *Candida albicans* por anticuerpos anticandida, así como que las células de *Candida* y el pseudomicelio pueden ser fagocitados; pero recientemente ha sido demostrado que los antibióticos inhiben la síntesis de esos anticuerpos, lo mismo que la actividad fagocitaria, reduciendo así la resistencia del huésped contra la infección por esa levadura. En síntesis, la combinación de las toxinas y enzimas irritantes que se originan por el exagerado desarrollo de *Candida*, debido al cambio de flora inducida por la antibioterapia, más los efectos de estos mismos antibióticos sobre las defensas inmunológicas, contribuyen al aumento de las candidosis, en los sujetos debilitados, máxime si reciben corticosteroides, citostáticos o radioterapia.

Sin tomar en cuenta los casos de candidosis localizada sino solamente aquellos graves, la literatura reciente se encuentra llena de comunicaciones acerca de casos de candidosis visceral o sistémica, consecutivos a la antibioterapia, que han sido desafortunadamente mortales en su mayoría.

La candidosis interesa al especialista de cualquiera de las ramas de la medicina ya que se observa en cualquier órgano o sistema de la economía; pero el gastroenterólogo, el ginecólogo, el dermatólogo, el nefrólogo, el cardiólogo, el neumólogo y muy particularmente el pediatra, deben estar al tanto de las infecciones por *C. albicans* para prevenirlas, diagnosticarlas y tratarlas.

Candidosis del aparato digestivo. Que *Candida* sea responsable del algodoncillo o moniliasis de la mucosa orofaríngea es un hecho incontrovertible, así como que su frecuencia ha venido aumentando desde que principió a usarse la penicilina, y se acrecentó con el uso de los antibióticos de amplio espectro. La controversia surge por lo que se refiere al papel de *Candida* como responsable de diarrea y enteritis; sin embargo, el hallazgo de enormes cantidades de este microorganismo en esos casos, más la respuesta favorable a los medicamentos específicos anticandida, como la nistatina y la anfotericina B, así como la demostración histológica de la invasión de la mucosa y estructuras profundas del tracto alimenticio por el pseudomicelio, demuestran la posibilidad de que esas manifestaciones sean debidas a la candidosis. Por otra parte, numerosos investigadores explican la diseminación hematogena de *Candida* por su penetración a través de la mucosa del aparato digestivo.

Candida en la vagina. La inversión de la relación *Trichomonas-Candida* en las vaginitis, claramente relacionadas con el uso de los antibióticos, es un hecho evidente. Antes del advenimiento de los antibióticos la relación tricomonas-monilias era aproximadamente de 4:1. Unos años más tarde, cuando la antibioterapia se había generalizado, Pace y Schantz (1967)⁵ encontraron que la vaginitis moniliásica con relación a la producida por tricomonas era de 7:1 en mujeres no embarazadas y de 15:1 en las embarazadas.

Candidosis broncopulmonar. C. albicans es un saprófito del árbol respiratorio y su población aumenta también bajo la influencia de la antibioterapia y de padecimientos pulmonares, particularmente cáncer; por consiguiente no es posible ante el hallazgo de este microorganismo en el esputo de enfermos con patología broncopulmonar considerarle como el agente etiológico. Indiscutiblemente existe la candidosis broncopulmonar, como ha sido demostrado en autopsias, biopsias y por la respuesta terapéutica favorable a los fármacos específicos; pero, ante la presencia de *Candida* en el esputo surge el dilema de atribuirle o no patogenicidad. Los recursos inmunológicos prestan ayuda en estas situaciones controvertibles y puede recurrirse a las reacciones de precipitación, aglutinación y fijación del complemento, que señalan en enfermos con candidosis visceral o diseminada cifras de 90, 70 y 67 por ciento de positividad respectivamente.⁶

Candidosis diseminada o septicémica. Constituye la forma fulminante de la infección, y es mortal en la mayoría de los casos. Se caracteriza por focos múltiples, localizados particularmente en el riñón, encéfalo, hígado, bazo, pulmones, vasos

sanguíneos y tiroides. Lógicamente existe candidemia y las lesiones viscerales son metastáticas. Probablemente *Candida* penetra a la corriente sanguínea a través de las paredes del tracto alimenticio.

Endocarditis candidósica. Esta localización continúa aumentando paralelamente al incremento de la cirugía cardíaca, pero también se le observa como una localización de la candidosis diseminada.

Candidosis del aparato urinario. La incidencia de pielonefritis y de infección renal cortical por *Candida* se señala día a día con más frecuencia, siendo complicación común en los trasplantes renales u otros tipos de cirugía del aparato urinario. Las infecciones bajas y la pielonefritis se consideran como de mecanismo retrógrado, teniendo como puerta de entrada la uretra; sin embargo muchos casos de pielonefritis y particularmente de infección renal parecen ser hematógenos.

Candidosis cutánea. Estudios experimentales han demostrado que el desarrollo abundante de las células de *Candida*, que al morir liberan una sustancia tóxica, produce el daño tisular que origina las manifestaciones tegumentarias de la candidosis, las que parecen también haber aumentado desde la difusión de la antibioterapia; si bien existen otros factores yatrogénicos que han contribuido a su aumento. Las áreas intertriginosas y moco-cutáneas de la piel, así como los tejidos periungueales y las uñas se afectan particularmente.

Prevención de la candidosis. Una vez desarrollada la candidosis es difícil de erradicar y dado que muchas de las formas graves, que presentan una elevada mortalidad, se originan por la penetración de blastosporas y pseudomicelio a través de la pared intestinal, es necesario

controlar el superdesarrollo de este microorganismo en ese sitio con la administración bucal de nistatina. Esta medida profiláctica debe usarse particularmente en enfermos debilitados y en niños ante el peligro potencial que presentan de desarrollar candidosis cuando se someten a grandes dosis de antibióticos por tiempo prolongado.

Tratamiento

Únicamente queremos mencionar la utilidad de la 5-fluorocitosina, medicamento de muy baja toxicidad, aconsejable sobre todo en la candidosis del aparato urinario,⁷ en la que no sería posible emplear ni la nistatina por su carencia de absorción ni la anfotericina B por su nefrotoxicidad.

REFERENCIAS

1. Keye, J. D. y Magee, W. E.: *Fungal diseases in a general hospital*. Amer. J. Clin. Path. 26: 1235, 1956.
2. Welch, H.; Lewis, C. N.; Weinstein, H. I. y Boeckman, B. B.: *Severe reaction to antibiotics. A national survey*. Antibiotics Annual, 1957-1958, p. 296.
3. Roth, F. J., Jr. y Murphy, W. H., Jr.: *Letbality of cell-free extract of Candida albicans for chlortetracycline-treated mice*. Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 94:530, 1957.
4. Kim, Y. P.; Adachi, K. y Chow, D.: *Leucine aminopeptidase in Candida albicans*. J. Invest. Dermatol. 38:115, 1962.
5. Pace, H. R. y Schantz, S. I.: *The changing incidence of monilial (Candida albicans) vaginitis*. Monogr. Ther. 2:29, 1957.
6. Taschdjian, C. L.; Kozinn, P. J.; Toni, E. F. y Cuesta, M. B.: *Agglutinins, precipitins, and immunofluorescence in systemic candidiasis*. Comptes Rendus des Communications. V Congress de la I.S.H.A.M. Paris. 1971.
7. Schünebeck, S.: *5-Fluorocytosine treatment of candidosis of the urinary tract and Candida infection localized elsewhere*. Comptes Rendus des Communications. V^o Congress de la I.S.H.A.M. Paris, 1971.