

Influencia de los antibióticos sobre la flora intestinal.

A. GONZALEZ OCHOA*

LO ANTIBIÓTICOS, como prácticamente la totalidad de los medicamentos tienen efectos colaterales indeseables. A este respecto existen dos posiciones opuestas entre los clínicos, aquellos que ignoran o menosprecian los efectos nocivos de la antibioterapia, y aquellos que temen siempre la aparición de tales complicaciones. Como en todas las situaciones extremas es necesario adoptar un criterio ecléctico, este sería el de no ser pulsilánimes en el uso de los antibióticos, pero conocer los peligros potenciales que originan para prevenirlos o tratarlos oportunamente.

Como es sabido, los tres tipos de efectos colaterales indeseables que pueden producir los antibióticos son los debidos a su *toxicidad directa*, a *estados de sensibilización* y a los *cambios en la flora fisiológica*, estos últimos con sus dos consecuencias: la *sobreinfección* y las *carencias vitamínicas*.

De los datos proporcionados por la admirable encuesta realizada en los Estados Unidos por la Food and Drug Administración (Welch et. al. 1957, 1958¹) para averiguar la realidad respecto a las complicaciones graves de la antibioterapia, tomando en cuenta únicamente aquellas complicaciones que mataron o pusieron en peligro la vida del individuo, se verá que el problema fundamental es el de la sensibilización, y, en segundo lugar, el de la sobreinfección, o sea una consecuencia de los cambios flora, fundamentalmente la intestinal, trastorno del que trataremos nosotros, así como de los estados carenciales que también son consecuencia de la acción de los antibióticos sobre el equilibrio intermicrobiano intestinal. En dicha encuesta se tomó la información de 827 hospitales distribuidos por diferentes estados de la Unión Norte Ameri-

* Laboratorio de Micología Instituto de Salubridad y Enfermedades Tropicales.

cana, con un total de 198.332 camas y cuyos datos fueron proporcionados por 1637 médicos; la observación cubrió el período de principios de 1953 a fines de 1957; se recibieron 3419 historias clínicas de las que fueron seleccionadas únicamente 1070 como casos graves, y 1925 fueron casos moderados.

Si nos referimos a dicha encuesta norteamericana es por la carencia de datos estadísticos nacionales al respecto, y el cuadro a continuación pone de manifiesto cual es el alcance de este fenómeno. (Cuadro 1)

REACCIONES INDESEABLES A LOS ANTIBIÓTICOS ENCONTRADAS EN 198.532 SUJETOS
SOMETIDOS A TRATAMIENTO. (Según Welch y col. 1957).

| CASOS GRAVES: | Nº DE CASOS: | TOTAL DE CASOS: |
|--|--------------|-----------------|
| 1. Reacciones anafilactoides | 809 | |
| 2. Superinfecciones | 107 | |
| 3. Reacciones cutáneas | 70 | |
| 4. Discrasias sanguíneas | 46 | 1070 |
| 5. Edema angioneurótica con ataque cerebral o respiratorio | 38 | |
| CASOS MODERADOS: | | 1952 |
| | Suma total | 2995 |

Como se ve, de los 198.332 sujetos que recibieron antibióticos de espectro reducido, medio y amplio, 1070 presentaron reacciones colaterales graves, es decir, que mataron o pusieron en peligro la vida. De estas 1070 reacciones graves, descontando las discrasias sanguíneas que fueron 46 y las debidas a cambios de flora que ascienden a 107 casos, el resto o sea 809 reacciones anafilactoides 60 reacciones cutáneas y 38 de edema angioneurótico con ataque cerebral, es decir en total 917, fueron debidas a trastornos por sensibilización, trastornos que evidentemente son con mucho las complicaciones más importantes, y éstas prácticamente fueron debidas a la penicilina.

Los 107 casos debidos a sobreinfecciones, complicación grave de la antibioterapia, fueron consecuencia de los cambios de flora. En las reacciones moderadas, como es de suponerse, acontece lo mismo, o sea que de 1925 casos registrados, 1801, o sea la mayoría, correspondieron a trastornos por sensibilización, y 124 a cambios de flora.

CAMBIOS DE FLORA

Los estudios recientes de Martins-Campos y col., ponen de manifiesto que existen variaciones individuales estacionales muy ostensibles, en la flora normal del sujeto, 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 la flora aerobia, de las bacterias coliformes, y de *Proteus*. Al hacerse tempranamente una selección de razas resistentes se produce, concomitantemente, una después de las bacterias anaerobias esporuladas, realizándose este cambio por el probable antagonismo entre *Proteus* y los anaerobios. Estos cambios no siempre son perjudiciales, sino que, el estímulo al crecimiento de *Escherichia coli*, producido en algunos sujetos por la estreptomocina, y algunos antibióticos de espectro amplio, puede ser sumamente benéfico, puesto que este desarrollo estorba el crecimiento de patógenos, si bien dadas las variaciones individuales y estacionales de las floras no es posible controlar o prever cuales serán las modificaciones que se realizarán en las poblaciones bacterianas.

La presencia de mayores cantidades de bacterias en el intestino durante los meses cálidos, particularmente en las zonas tropicales, que se cree debida a la contaminación de los alimentos o a un estímulo mayor por las condiciones ambientales que privan en esa época, alcanzan un equilibrio protector, equilibrio que al ser destruido por los antibióticos tal vez signifique para explicar el porqué las sobreinfecciones debidas a la antibioterapia se observan mayormente en los meses cálidos, infecciones en las que muchas veces no se encuentran los patógenos conocidos, y que se cree sean debidas a virus, a trastornos metabólicos, o a *Enterobacteriaceae* que actualmente se consideran como normales, pero que al romperse el equilibrio de las interpoblaciones microbianas, adquieran patogenicidad, sobre todo en tratándose de *Staphylococcus aureus* y *Cándida albicans* comensales ordinarios del intestino humano.

Analizados los complicados cambios producidos en la flora intestinal que favorecen la sobreinfección, veamos cual es la magnitud del riesgo. Por los datos proporcionados en la encuesta de Welch y colaboradores, ya mencionada, tomando en cuenta únicamente aquellas complica-

ciones que mataron o pusieron en peligro la vida del individuo, se advierte que el problema de la superinfección mortal o muy grave se reduce prácticamente a *Staphylococcus* y a *Candida* y que este problema ha sido exagerado. En el cuadro siguiente se expone el análisis de los 107 casos graves consecutivos a sobreinfección por cambios de flora.

SOBREINFECCIÓN POR CAMBIOS DE FLORA INTESTINAL (Según Welch et. al. 1957)

| TIPO DE SOBREINFECCIÓN | Nº DE CASOS | MUERTES |
|---------------------------------|-------------|---------|
| 1. Enteritis estafilocócica | 99 | 39 |
| 2. Moniliasis intestinal | 4 | 0 |
| Moniliasis pulmonar | 2 | 1 |
| Moniliasis cutánea generalizada | 2 | 0 |
| Totales | 107 | 40 |

De los 1070 casos graves, solamente 99 correspondieron a enteritis estafilocócica, 59 de los cuales fueron consecutivos a intervenciones quirúrgicas abdominales. De las enteritis estafilocócicas murieron 39. El resto, o sea 8 casos, correspondieron a moniliasis, cuatro de localización intestinal y dos pulmonar, de éstos uno murió, los dos restantes fueron de moniliasis cutánea generalizada grave, y en ambos el principio se hizo a partir de la región perianal. Prácticamente en todas estas sobreinfecciones intestinales diarreicas y en los de moniliasis pulmonar y cutánea se habían empleado tetraciclinas solas, asociadas a otros quimioterápicos o a antibióticos.

El análisis sintético de los casos graves debidos a cambios de flora, con sus porcentos del tipo de infección y mortalidad respectiva, antibióticos que preferentemente les originan, y las implicaciones acerca de su importancia, así como de las recomendaciones que cabe desprender, se expresan en el cuadro a continuación.

TRASTORNOS POR CAMBIO DE LA FLORA

SOBREINFECCIÓN

ENTERITIS ESTAFILOCÓCCICA.

La más grave complicación de la antibioterapia. 39% de casos con una mortalidad de 39%.

TETRACICLINAS. (Solos o en combinación). 86% de casos.

OTROS ANTIBIÓTICOS SOLOS O EN COMBINACIÓN. (Excepto tetraciclinas) 14% de casos.
14% de casos

El 59% de casos fue consecutivo a intervenciones abdominales. No deben emplearse las tetraciclinas para antisepsia abdominal.

MONILIASIS.

Ha sido exagerada 7% de casos con una mortalidad de 12%..

TETRACICLINAS. (Solos o en combinación) 62%.

OTROS ANTIBIÓTICOS SOLOS O EN COMBINACIÓN. (Excepto tetraciclinas 38% de casos.

Al tratar de cambios de flora en lo tocante a *Staphylococcus* es importante puntualizar que existen dos tipos de fenómenos, que si bien ambos son inducidos por los antibióticos, son totalmente diferentes; uno de ellos se refiere a los portadores de razas de *Staphylococcus aureus* coagulasa positiva resistentes a los antibióticos, los que potencialmente pueden causar enfermedad en el portador, pero que con mayor frecuencia son transmitidos a enfermos, quirúrgicos sobre todo, y en esos receptores provocan la enfermedad; el otro fenómeno es el que hemos venido tratando, o sea el de las estafilocóccias que aparecen en un enfermo donde la propia cepa de *Staphylococcus saprofítica* que alberga, adquiere patogenicidad por el rompimiento del equilibrio microbiano a consecuencia del tratamiento con antibióticos.

En relación a sobreinfección moniliásica grave solamente hemos registrado dos casos mortales, ambos a consecuencia de intervenciones abdominales, que se presentaron antes de la aparición de la Amphotericina B, y en los que la Nystatina, por no absorberse en cantidades terapéuticas a partir del tubo digestivo, resultó ineficaz para esta complicación.

De todo lo anterior es posible deducir que indiscutiblemente los

* Entre nosotros casi todos los médicos y desde luego los cirujanos, conocen de caso de sobreinfecciones por *Staphylococcus*, si bien no hemos podido obtener datos numéricos para presentar una estadística mexicana.

antibióticos de amplio espectro, y particularmente las tetraciclinas, pueden ser causa de sobreinfecciones graves, frecuentemente mortales, sobre todo por *Staphylococcus* y *Candida*, siendo el primero de una importancia mucho mayor; pero que esta sobreinfección es afortunadamente rara y que el resto, si bien no despreciable, resulta mínimo en relación con los enormes beneficios que brinda la antibioterapia.

ESTADOS CARENCIALES

Solamente queremos referirnos muy brevemente, dado que son consecutivos a los cambios de flora intestinal puesto que constituyen complicaciones menores, fáciles de corregir y sólo en raros casos llegan a producir serias complicaciones, pero de cualquier manera curables. Existe evidencia experimental que los antibióticos de amplio espectro, cual menos, cual más, pero de nuevo con mayor frecuencia las tetraciclinas y el cloramfenicol, dados a la rata por un tiempo prolongado, producen descensos en los umbrales de ácido fólico, nicotinamida y vitamina B12. Este mismo efecto ha sido observado en humanos sometidos a tratamientos con antibióticos de amplio espectro a dosis terapéuticas, en algunos enfermos se disminuye la excreción urinaria de tiamina, riboflavina y otros factores del complejo B, puesto que existen pruebas de que las anteriores vitaminas y otras del complejo B pueden ser sintetizadas por la flora intestinal (Monahan, 1960³). Estas deficiencias tienen diversas manifestaciones clínicas; los extremos del tubo digestivo constituyen el "locus minoris resistenciae" para que esos estados carenciales se manifiesten. En el tracto intestinal aparece diarrea sanguinolenta por carencia de vitamina P, producida preferentemente por el cloramfenicol, y, solo mencionaremos un tipo de esteatorrea que cede rápidamente al tratamiento con ácido fólico, complejo B y extracto hepático. En estudios que hemos realizado con la dimetil-cloro-tetraciclina (Ledermicina) observamos (González Ochoa y Domínguez 1960⁴), en un 20% dermatosis fotodinámicas, las que serían debidas a falta de niacinamida (Monahan 1960³). Cuadro 3.

Estas carencias, que ponen de manifiesto también los tremendos cambios de la flora fisiológica intestinal, por ahora no parecen tener trascendencia ni se les entrevé el que pudieran, el día de mañana, tener consecuencias graves.

RESUMEN

Los cambios de flora intestinal producidos por los antibióticos de amplio espectro, omisión hecha de cuando actúan sobre gérmenes patógenos intestinales, no siempre son nocivos ya que en algunos sujetos estimulan el desarrollo de *Escherichia coli* que inhibe el crecimiento de microorganismos productores de enfermedades. Pero en ocasiones, no frecuentes afortunadamente, pueden causar sobreinfecciones por *Staphylococcus* y *C. albicans* cuyo desarrollo y virulencia es inducido por el rompimiento del equilibrio de la flora.

Entre nosotros se han presentado algunos casos de enteritis estafilocócica y 2 de moniliasis diseminada, ambas complicaciones después de intervenciones quirúrgicas abdominales.

Otro de los fenómenos debidos al cambio de flora sería el de los estados carenciales, particularmente de los factores de la vitamina B, consecuencia de la antibioterapia fácil de corregir.

REFERENCIAS

1. Welch, H., Lewis, C. N., Weinstein, H. I., and B. B. Bocckman, 1957-58. *Severe rection to antibiotics. A national survey*". Antibiotics Annual 1957-1958: 296-309.
2. Martins-Campos, J. V., Hoenen, W., Costa, A. Trebulsi, L., and J. F. Fontes, 1958. *Changes in intestinal flora under tetracycline*". Gastroenterology, 34:625-635.
3. Monahan, J. P., 1960. *"The pathogenesis of side effects affecting mucous membranes and skin (particularly photodynamic reactions) following administration of antibiotics"* Medical Literature Department, Lederle Laboratories, a División of Medical Cyanamid Company. Trabajo no publicado.
4. González Ochoa, A., y L. Domínguez. *"Dimctilclortetraciclina y reacciones cutáneas a la luz"*. Trabajo próximo a aparecer en la Rev. Inst. Salub. Enferm. Trop.