

Sobre micosis de muguet por tratamiento antibiótico

(Con 2 figuras)

por

Ricardo Schuermann

En un trabajo experimental anterior en animales hicimos alusión a la posibilidad de una micosis de muguet por tratamiento antibiótico. Habíamos observado que por la administración continua y más o menos prolongada de antibióticos no sólo son inhibidos los gérmenes patógenos, sino que también y en forma simultánea, los bacterios simbióticos necesarios para el organismo, hecho que debe tomarse en cuenta, ya que por ello se da libertad a ciertos hongos para desarrollar sus cualidades patógenas. Más allá llegan en la literatura de los últimos tiempos los informes sobre avitaminosis por exclusión de la flora bacteriana intestinal sintetizadora de vitaminas, en el curso de un tratamiento antibiótico.

Personalmente nos llamó grandemente la atención el hongo de muguet, que es considerado muy resistente contra los antibióticos usuales. Este hongo es inhibido en el organismo, en cuanto a sus cualidades patógenas, por una flora bacteriana antagónica, quedando aún por evidenciarse si los bacterios producen sustancias antibióticas contra él o si simplemente el hongo sucumbe en la lucha por la alimentación. Ambas razones pueden considerarse como acertadas.

Hasta la introducción de la terapéutica antibiótica, el hongo de muguet era considerado como un parásito inofensivo que aparentemente provocaba alteraciones inflamatorias más bien graves en las mucosas de lactantes distróficos o en enfermos caquéticos.

Ciertamente, ya se había informado en trabajos anteriores, en forma general, sobre micosis de muguet, en las cuales el hongo se había propagado a varias regiones del organismo después de haber irrumpido en las vías sanguíneas. Así podemos observar que ya en el año 1860, **Zenker** alude a abscesos micóticos metastásicos en el cerebro de un hombre afectado de muguet en la cavidad bucal. En 1879, **Ribbert** cita el hallazgo de autopsia de un niño de 12 días de edad, que presentaba

muguet en las vías digestivas superiores y simultáneamente numerosos microabscesos de la misma etiología en el cerebro. Estos pocos ejemplos comprueban que el hongo de muguet no siempre desempeña la función de parásito inofensivo, que se le ha atribuido hasta hoy día.

Ahora bien, desde la introducción del tratamiento antibiótico, han ido en aumento, especialmente en la literatura anglo-americana, los relatos sobre micosis de muguet. Así tenemos que **Woods, Manning y Patterson** informan sobre bronconeumonías micóticas después de tratamientos con penicilina, aureomicina y cloromicetina. **Zimmermann** cita tres casos de endocarditis micótica, tratada exclusivamente con penicilina. La práctica de autopsia demostró que el hongo de muguet se había establecido en antiguas cicatrices y heridas graves de las válvulas cardíacas, reemplazando al mismo tiempo a los bacterios en el curso de la enfermedad. **Tomaszewski** encontró en más de 100 enfermos, tratados con aureomicina y cloromicetina, alteraciones de la flora bucal, predominando especialmente el micelio de muguet. Igualmente, **Moore** publicó un trabajo sobre un caso de micosis durante el tratamiento con aureomicina. **Cross** encontró, con aplicación local de penicilina en la cavidad bucal, una lengua descolorada, casi negra y atribuye estas alteraciones a un cambio total de la flora bucal, donde, entre otros, especialmente el micelio de muguet desempeña un rol importante. Por último, también **Harris** constató en el tratamiento de la brucelosis con aureomicina y cloromicetina numerosas alteraciones inflamatorias, principalmente en las mucosas bucal, vaginal y anal, encontrándose en la mayoría de estos casos el micelio de muguet. En la literatura alemana, **Scherf** publicó hace poco un trabajo sobre vulvovaginitis y estomatitis monilíasea consecutivas a tratamientos con aureomicina. **Denning** resumió en forma clara y concisa las publicaciones sobre los daños del tratamiento antibiótico. También el suizo **Rossi** informa ampliamente sobre los peligros de una aplicación inadecuada de antibióticos, citando mayores datos bibliográficos. El mismo observó en una meningitis a Pfeiffer tratada con cloromicetina, un grave muguet de la boca, esófago y estómago, provocando intensas hematemesis. En una fibrosis pancreática con bronquiectasias, el tratamiento antibiótico con aureomicina originó una grave monilíase pulmonar. También **Rossi** opina que los cuadros diarréicos que se observan tan a menudo en lactantes durante un tratamiento antibiótico son causados muchas veces por transformación de la flora intestinal y crecimiento de hongos en el intestino. Así también encontró hongos en la orina de niños que se hallaban en tratamiento antibiótico.

Especial atención merecen sin embargo las investigaciones de **Gallaver** en Venezuela, sobre la frecuencia de micosis de muguet en recién nacidos. De 758 autopsias de recién nacidos en el año 1951, 470 lactantes hasta de 3 días de edad no mostraban muguet aún, mientras de 288 lactantes de 3 a 67 días de edad, 72 estaban afectados por micosis de muguet, cifra que corresponde a un 25%, observándose en estos casos alteraciones inflamatorias en la lengua, faringe, esófago, intestino del-

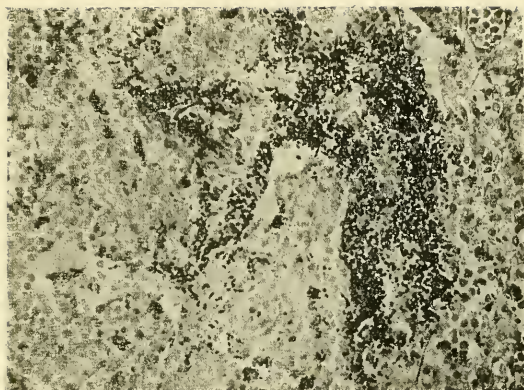


FIG. 1.—Abundantes levaduras de muguet en un bronquio, desarrolladas pobremente en el sentido de hifas. Lo mismo se observa en los alvéolos.

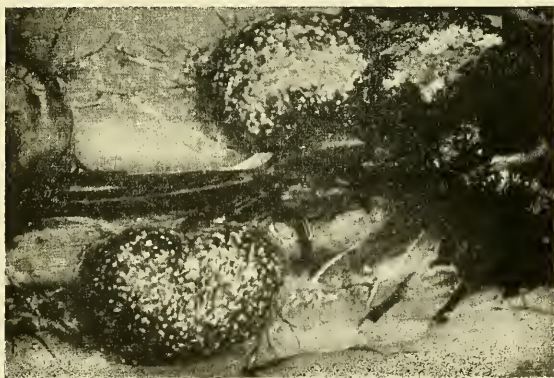


FIG. 2.—Micosis de muguet experimental en el conejo. Abundantes granulomas de muguet de los riñones.

gado, laringe, tráquea, pulmones y en la piel. Un lactante de 22 días había fallecido a causa de una sepsis de muguet generalizada. La mayoría de estos niños (87%) habían recibido antibióticos antes de la enfermedad y durante el transcurso de ella. El autor cree poder deducir de sus investigaciones, que por el uso de antibióticos se favorece el desarrollo de la micosis de muguet. Ha llegado además a la conclusión de que el origen de estas infecciones debe buscarse en su mayor parte en las maderas, ya que el 95,1% de los niños enfermos de muguet es alimentado por este método, mientras sólo el 4,9% recibe leche materna. El autor habla de una verdadera epidemia, provocada por infección a causa de las maderas y fomentada por tratamientos antibióticos. Estos numerosos informes de tres continentes diferentes deberían disipar las dudas sobre el papel desempeñado por los antibióticos como paso hacia enfermedades de micelios, especialmente de micosis de muguet, que no merecen en absoluto ser menospreciadas.

Desde que dirigimos nuestra atención hacia una posible relación existente entre micosis de muguet y terapéutica prolongada con antibióticos, cada vez es mayor el número de casos en que el muguet es originado sin duda por los antibióticos. De las observaciones de **Finland y Reimann** podemos deducir cuán importante es aclarar esta relación, aconsejando al mismo tiempo el uso adecuado de los antibióticos, para evitar que éstos adquieran un carácter nocivo al ser introducidos en el organismo. Los autores citados declaran que en los EE. UU. más o menos el 90% de los antibióticos es aplicado sin método alguno. Por lo tanto, consideramos de interés dar a conocer nuestros casos autopsiados, para dirigir la atención de los médicos hacia este grave problema.

Caso Nº 1.—Se trata de un prematuro, nacido en presentación de nalgas, de 1.000 grs. de peso y 37 cms. de longitud. Después de nacer, se le introdujo en la incubadora, recibiendo alimentación artificial, oxígeno y vitamina K, aplicándosele penicilina desde un principio. Murió a los dos días, siendo el diagnóstico clínico: Bronconeumonía, lo que fué comprobado en la autopsia.

El examen histológico dió el siguiente resultado: los bronquios y bronquiólos, hasta llegar a los bronquiólos respiratorios, mostraban descamación de su epitelio. El lumen contenía exudado, abundantes hematíes y escasos leucocitos. Con la tinción de Gram podían observarse en el exudado abundantes elementos de muguet, que en parte se habían desarrollado en hifas de muguet (Fig. 1). También un gran número de los alvéolos presentaba descamación de las células de la pared, y en el lumen se observaba exudado con numerosos eritrocitos y escasos leucocitos. Además contenían indeterminable cantidad de levadura de muguet y aisladas hifas de muguet, que en parte habían infiltrado los tabiques a través de la pared alveolar. Ya se había producido la irrupción a las vías sanguíneas. No fué posible constatar otros gérmenes, por lo cual el diagnóstico es el siguiente: Micosis de muguet de los pulmones, con bronquitis purulenta, res-

pectivamente bronquiolitis y focos bronconeumónicos micóticos. Cabe destacar que en el caso presente el prematuro de por sí tenía disposición para contraer una micosis de muguet, pero indudablemente el tratamiento de penicilina fomentó el rápido desarrollo del hongo, llegando en sólo dos días a producirse una micosis de muguet pulmonar letal. Probablemente el contagio se produjo ya durante el parto. Se demuestra así que al usar la penicilina, se obtuvo precisamente el resultado opuesto al que se deseaba, que consistía en evitar una bronconeumonía en el niño. Contrario a las experiencias de Gallaver, la micosis de muguet letal originada por el tratamiento de penicilina ya se produjo antes del 3er. día de vida del lactante.

Caso N° 2.—Se trata de un adulto de sexo masculino, de 38 años de edad, el cual poseía ya una extensa Historia Clínica sobre una pancarditis reumática. A principios de Enero de 1953 fué internado con el siguiente diagnóstico clínico: Antigua enfermedad reumática, con antiguo infarto del miocardio, enfermedad mitral e insuficiencia cardíaca izquierda. A causa de una pericarditis constrictiva y de un derrame pericardiaco, se le sometió a una intervención quirúrgica, practicándose una pericardiolisis. El paciente fué tratado en forma continua con penicilina y estreptomycin. Murió en el curso del siguiente mes, siendo enviado a nuestro Servicio con el diagnóstico clínico de uremia, que fué constatado al practicársele la autopsia, pero fuera de ello se verificó ya macroscópicamente una intensa inflamación necrótica del esófago inferior. El examen microscópico comprobó, con hematoxilina-eosina, respectivamente tinción de Gram, una intensa inflamación necrótica de toda la mucosa con tupidas extensiones de células de levadura de muguet, que hacia la profundidad se habían desarrollado en hifas de muguet. Además se encontraron numerosas hifas de muguet en los tabiques alveolares de los pulmones, las que habían provocado una reacción inflamatoria intersticial. También en este caso se supone que la micosis de muguet del esófago y de los pulmones fué fomentada por el tratamiento antibiótico y que por él se inhibieron los gérmenes antagonicos al *oidium albicans*, favorecido además por las condiciones metabólicas de acidosis, terreno óptimo para su desarrollo y multiplicación.

Caso N° 3.—Se trata de un recién nacido prematuro, de 49 cms. de longitud y 1.950 grs. de peso, que ingresó a la clínica a los 42 días de edad. El niño provenía de un medio social precario, había estado sin alimentación durante 5 días, y presentaba al momento de ingreso un estado caquéctico, hipotermia, deshidratación y respiración acidótica. Según el diagnóstico clínico, se trataba de hipoalimentación y dispepsia. El niño murió dos horas después de su ingreso, sin que hubiera hecho efecto el proyectado tratamiento con estreptomycin y Eledón. El diagnóstico de la autopsia fué el siguiente: Otitis media purulenta con mastoiditis derecha. Bacteriológicamente fué posible cultivar en este lugar un diplococo neumónico de gran virulencia. Además se observaba una esofagitis, la cual aún no se pre-

sentaba necrótica al examen histológico, sino que mostraba un epitelio bien conservado todavía, el cual, con la tinción de Gram, se presentaba cubierto por compactas extensiones de cocos y bacilos grampositivos, como también por numerosos micelios de muguet, que se habían desarrollado como hifas. Estas últimas habían penetrado hasta las capas profundas del epitelio. En los pulmones sólo se constató una difusa bronquitis, encontrándose prevalentemente estreptococos y bastoncitos grampositivos, como asimismo aisladas levaduras de muguet. Se puede comprobar que por el rápido deceso aún no se había aplicado un tratamiento antibiótico eficaz. La esofagitis aún no había adquirido el carácter de inflamación necrótica. El hongo de muguet tenía participación en el cuadro patológico, pero no era el factor predominante. Igualmente desempeñaba sólo un pequeño papel en las escasas alteraciones de los pulmones. Probablemente el cuadro hubiera cambiado notablemente con un tratamiento prolongado de estreptomycina; los demás gérmenes habrían emprendido la retirada, dejando campo libre al hongo, como sucedió en los dos casos anteriores.

Por estas observaciones en las autopsias de casos que han sido tratados con antibióticos, nos vemos de ahora en adelante ante la necesidad de preocuparnos más que de costumbre de la participación que pueda caberle al *oidium albicans* en el curso de la enfermedad, para poder proporcionar a la clínica datos exactos, que le sirvan para su procedimiento terapéutico. En cada autopsia sospechosa debiera efectuarse un examen micológico de los órganos en un Instituto Bacteriológico; pero ante todo debiera hacerse la tinción de Gram en los cortes destinados al examen histológico, la cual pondría en evidencia en forma clara al *oidium albicans* grampositivo, en sus diferentes fases.

En nuestros trabajos experimentales anteriores en animales sobre el micelio de muguet y que sólo se habían publicado en forma de resúmenes (**Klose y Schuermann**), habíamos llegado ya a conclusiones muy interesantes: inyectando el hongo directamente en las vías sanguíneas de los animales (los más apropiados son los conejos), dándole así la posibilidad de una acción óptima y evitando la interposición inhibitoria de la flora bacteriana, el hongo desarrolla una acción patógena sorprendente, mientras levaduras corrientes sólo producen síntomas leves. Nos fué posible producir gravísimas sepsis de muguet generalizadas con focos mliares en casi todos los órganos, que a los pocos días produjeron la muerte. El hongo pasa muy rápido de las vías sanguíneas a los tejidos, donde provoca granulomas mliares, que hasta cierto punto semejan a los tubérculos mliares (Fig. 2). Con dosis menores es posible reproducir cuadros patógenos crónicos que tienden a la curación, donde llama la atención la gran afinidad del hongo con el sistema nervioso central. Así pudimos observar en animales de experimentación supervivientes abscesos cerebrales, que habían provocado graves síntomas de carencia. Además, como ya es sabido, es posible obtener un suero inyectando micelios de muguet muertos en las vías sanguíneas. Este suero es capaz de aglutinar al hongo de muguet, produciendo una gran dilución, evitando así la

contaminación de los animales al recibir inyecciones de gérmenes vivos. Aquí reside también la posibilidad de obtener un suero inmunizante para fines diagnósticos y terapéuticos. Un tratamiento realmente causal de las micosis de muguet interiores a mi modo de ver aún no existe. Según **Rossi**, en los EE. UU. las micosis se deberían en su mayor parte al déficit en el complejo de Vitamina B. Según varios autores americanos, el parabeno se ha acreditado como remedio antimicótico, aunque el efecto más bien parece ser profiláctico. La aureomicina ya se combina en EE. UU. en forma sistemática con el parabeno.

Nosotros mismos investigamos bacteriológicamente la aparición del micelio de muguet en las membranas mucosas de personas sanas en Kiel (Alemania del Norte) en el año 1950. De un total de 2.971 frotis de la faringe de individuos sanos, fué posible cultivar el micelio de muguet en 167 raspados, lo que corresponde a más o menos un 5,5%. En la Clínica de Mujeres de la Universidad de Kiel investigamos más adelante 117 mujeres embarazadas, haciendo frotis de la cavidad bucal, de las mamilas y de la vagina. El 23% de los cultivos de la cavidad bucal eran positivos, mientras sólo un 5% lo presentaba tanto en los pezones como en la vagina. Al observar a los respectivos recién nacidos, en ningún caso el micelio de muguet fué encontrado en la cavidad bucal; pero una semana después, ya el 12% de los lactantes lo presentaba, de lo cual se deduce que sin tratamiento antibiótico, el hongo demora una semana en ser comprobado bacteriológicamente. Por lo demás, ninguno de estos lactantes padeció clínicamente de una micosis de muguet, y ninguno había sido tratado con antibióticos.

Ahora bien, si hacemos un resumen de las investigaciones que hemos practicado, llegamos al siguiente resultado:

1.—Los antibióticos representan, tal como las sulfonamidas, un gran enriquecimiento de nuestra medicina y han ya devuelto la salud e incluso la vida a numerosas personas, por lo cual se les ha puesto en las manos de los médicos como precioso tesoro. Su aplicación acertada no es menos difícil que por ejemplo la aplicación de la insulina o de los más eficaces medicamentos para el corazón.

2.—Como todos los medicamentos eficaces, no dejan de ser peligrosos. Su aplicación debe ser dirigida por el médico con el mayor cuidado y sólo bajo indicaciones rigurosas. La forma ideal sería precisando previamente la sensibilidad del respectivo germen in vitro, para poder efectuar un tratamiento con dosificación óptima. Esto no siempre es posible, ya sea por motivos bacteriológicos o de tiempo, pero en todo caso siempre debiera tratar de hacerse. Hoy día existen análisis de sensibilidad, como por ejemplo la prueba de **Walch**, modificada por **Schlipkoeter**, en la cual después de un enturbiamiento que dura 2 a 3 horas, es posible observar la inhibición del crecimiento a través del microscopio de fases contrastadas. Por cierto que los resultados se desvían hasta en un 33% de la prueba de dilución de tubitos, que es sin duda el método más seguro (según **Schlipkoeter**). Fuera de eso hay que evidenciar que los resultados obtenidos por medio del análisis de sensibilidad in vitro

no siempre corresponden a las condiciones del macro-organismo. Por lo tanto, nosotros hemos desarrollado un método de análisis de sensibilidad in vivo por medio del huevo de gallina incubado, destinado al Bacilo de Koch que crece en forma relativamente lenta, pero que ciertamente es todavía muy complicado para la práctica rutinaria (Schuermann, Klose, Knothe). Una aplicación sin indicación precisa, ya sea por reflejo condicionado del médico o porque el paciente lo desea, es irresponsable y debe por lo tanto refutarse. Cuanto mayor sea la aplicación inadecuada de los antibióticos, tanto más rápido perderán su valor a causa del cultivo de gérmenes resistentes.

3.—Fuera de los perjuicios conocidos causados por algunos antibióticos y que afectan al organismo directamente, siempre debe tenerse presente que por su aplicación se inhiben gérmenes simbióticos necesarios para el funcionamiento del organismo, produciéndose graves alteraciones, como por ejemplo avitaminosis. Pero ante todo debe observarse que por la inhibición de gérmenes antagónicos se deja campo libre a algunos hongos, especialmente al micelio de muguet, para desarrollar sus cualidades patógenas. Esto es muy importante en el tratamiento de individuos como por ejemplo lactantes distróficos o enfermos graves debilitados, que por su metabolismo acidótico (el hongo tiene preferencia por el medio ácido), están amenazados por el micelio de muguet aún sin haber sido sometidos a tratamiento antibiótico, pero en los cuales, con aplicación de antibióticos, pueden producirse micosis de muguet gravísimas, como demuestran nuestras experiencias propias y especialmente los informes de la literatura angloamericana.

4.—El cuerpo médico no sólo debiera exigir de la Industria Farmacéutica antibióticos con un espectro de acción inmenso, sino que debiera pedir antibióticos con actividad limitada, para hacer posible la mantención de la flora bacteriana simbiótica del organismo, y obtener así una terapéutica sistemática y dirigida. Desde luego que para alcanzar esto, es indispensable la colaboración entre la clínica, el bacteriólogo y el patólogo. Basándose en este principio, en Alemania algunas clínicas universitarias han organizado sus propios institutos de análisis de sensibilidad.

En este país tal medida se hacía necesaria por motivos de índole económica, ya que más del 90% de los enfermos pertenecen a cajas de previsión, y estas entidades se ven en la obligación de reducir en lo posible los gastos destinados a tratamientos médicos. Antes de iniciarse la producción propia de antibióticos, en Alemania éstos eran escasos y ante todo muy caros, por lo cual es fácil comprender que sólo eran aplicados en forma muy discreta y bajo estricta prescripción. Esta es la razón de la escasez de los informes alemanes sobre micosis de muguet originadas por tratamientos antibióticos.

RESUMEN

Se dirige la atención hacia los peligros de un tratamiento antibiótico sin método, demostrando que con una aplicación

continuada de antibióticos pueden desarrollarse gravísimas micosis de muguet, por el hecho de inhibir con ello los gérmenes antagonicos del organismo, dando oportunidad al hongo de muguet para desarrollar sus cualidades patógenas. Una terapéutica sistemática y dirigida es recomendada por lo tanto.

ZUSAMMENFASSUNG

Es wird auf die Gefahren einer planlosen Behandlung mit Antibiotica hingewiesen und gezeigt, dass sich schwerste Soor-mykosen bei fortgesetzter Behandlung mit Antibiotica entwickeln koennen, weil naemlich antagonistische Keime des Koerpers gehemmt werden und dadurch der Soorpilz Moeglichkeit zur Entwicklungs seiner pathogenen Eigenschaften erhaelt. Eine planvolle und gezielte antibiotische Therapie wird befuerwortet.

SUMMARY

Attention is drawn towards the dangers of an aimless application of antibiotics. It is demonstrated that a prolonged treatment with antibiotics leads to the development of extremely grave muguet micosis, for the germs which are antagonic to muguet are inhibited, thus giving the mushroom an opportunity for developing its pathogenic qualities. Therefore a systematic and controled therapy is recommended.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—CROSS.—Brit. med. J. (1949): 171.
- 2.—DENNING.—Dtsch. Med. Wschr. (1952): 1094.
- 3.—FINLAND.—Bull. N. Y. Acad. Med. 27 (1951): 199.
- 4.—GALLAVER.—Rev. Sudamer. Morfol. 10 (1952): 117.
- 5.—HARRIS.—J. amer. med. Assoc. 142 (1950): 161.
- 6.—KLOSE, KNOTHE, SCHÜRMAN.—Aerztl. Wschr. (1951): 881.
Aerztl. Wschr. (1952): 102.
- 7.—KLOSE, SCHÜRMAN.—Zeitschr. Hyg. 134 (1952): 63.
- 8.—MOORE.—J. Labor. & clin. Med. (Am.) 37 (1951): 703.
- 9.—REIMANN.—Arch. int. Med. (Am.) 89 (1952): 115.
- 10.—RIBBERT.—Sitzungsber. d. niederrhein. Gesellsch. in Bonn (1879): 86.
- 11.—ROSSI.—Helv. Paed. Acta 7 (1952): 397.
- 12.—SCHERF.—Münch. Med. Wschr. (1952): 1869.
- 13.—SCHLIPKÖTER.—Dtsch. Med. Wschr. (1952): 1049.
- 14.—SCHÜRMAN.—Virchows Arch. 321 (1952): 395.
- 15.—SCHÜRMAN.—Bol. Soc. Biol. Concepción (Chile) 27 (1952): 87.
- 16.—TOMASZEWSKI.—J. clin. Path.: 4 (1951): 393.
- 17.—WOODS, MANNING, PATTERSON.—J. amer. med. Assoc. 145 (1951): 207.
- 18.—ZENKER.—Jahresber. Gesellsch. Naturwissensch. u. Heilk. in Dresden (1860-61): 51.
- 19.—ZIMMERMANN.—Arch. of Path. (Am.) 50 (1950): 591.