

Reacciones a la Penicilina*

En la actualidad, la producción mundial de penicilina es suficiente para realizar más de 250 millones de tratamientos completos anuales. El número de reacciones graves que se señalan es extraordinariamente escaso. Sin embargo, es muy importante conocer perfectamente las reacciones que pueden presentarse y las precauciones que deben tomarse en estos casos. Deseosos de poner a disposición de las autoridades de la Salud Pública un conjunto de pruebas que puedan servir de base, la OMS ha emprendido el estudio de estos problemas y los resultados se exponen en el siguiente informe:

REACCIONES A LA PENICILINA

“La penicilina es la reina de los medicamentos. Es actualmente el arma de elección porque cumple su función con la máxima eficacia y sus efectos nocivos son despreciables.” Esta opinión fue expresada en 1954 en un manual americano de farmacología¹. ¿Es todavía admisible esta opinión a pesar de las crecientes reacciones graves, mortales, señaladas en la literatura médica? La respuesta a esta pregunta es de una importancia capital para los programas de Sanidad Pública, porque la penicilina se ha convertido en el medicamento clave en la lucha contra muchas enfermedades. La OMS se interesa notablemente por este problema; las campañas contra las treponemosis, que se desarrollan bajo sus auspicios en diversas partes del mundo en provecho de millones de seres humanos, serían irrealizables sin la penicilina. En diciembre de 1955, los expertos en enfermedades venéreas y en treponemosis que integran el cuadro de la OMS, enviaron un cuestionario destinado a valorar la frecuencia de las reacciones a la penicilina, y a principios de 1958 se publicó en un número del Boletín² un análisis de las respuestas, conteniendo, además, un artículo sobre las reacciones de sensibilización a la penicilina en Taiwan³.

* Crónica de la Organización Mundial de la Salud, Vol. XII, núm. 9, pág. 313.

Después, T. Guthe, D. Idsöe y R. R. Willcox han publicado un trabajo completo exponiendo el resultado de sus estudios⁴.

EL PROBLEMA EN LINEAS GENERALES

El empleo de la penicilina se generalizó a partir de 1943. En 1946 se señaló el primer fallecimiento consecutivo a la penicilinterapia, y hasta tres años más tarde no se registró el segundo caso mortal. Sin embargo, en el curso de los diez últimos años se han observado cada vez reacciones graves más numerosas y los fallecimientos se han hecho más frecuentes.

En 1955 se señalaron unas 560 reacciones anafilácticas, de las cuales 81 fueron mortales, y en 1957 se calculó en un millar el número de fallecimientos provocados en los EE. UU. por reacciones anafilácticas a la penicilina. Para hacerse una idea real de la situación, conviene, no obstante, comparar estas cifras con el fenomenal crecimiento del consumo de penicilina en el curso de los últimos quince años. En 1943, es decir, el año en que la producción comercial de penicilina comenzó en los EE. UU., no se fabricaban más que 13 kilos de penicilina bruta, mientras que en 1955 la producción comercial de penicilina ha sobrepasado las 500 toneladas, cantidad suficiente para realizar 250 millones de tratamientos completos a razón de 3 millones de unidades por tratamiento.

La frecuencia de las reacciones en el curso de los últimos años aparece, pues, como la consecuencia natural de la utilización en gran escala de la penicilina. Ciertamente que aquella ausencia general de reacciones favoreció el uso abusivo de la penicilina y su empleo immoderado. La penicilina ha sido prescrita en toda clase de afecciones menores y en trastornos en los que su eficacia es nula o similar a la de otros medicamentos. Por otra parte, como la penicilina puede adquirirse sin receta, es corriente que muchas personas se prescriban ellas mismas el medicamento.

Las reacciones graves no aparecen más que en enfermos ya sensibilizados, y, aunque la mayoría de los casos mortales se producen en el curso de un tratamiento con penicilina perfectamente justificado, la sensibilización suele ser consecutiva a la administración abusiva de la droga durante días, meses o años precedentes. Actualmente, la probabilidad de que un enfermo haya sido ya tratado con penicilina es mucho mayor que hace diez o quince años. Para llevar adelante un análisis objetivo del problema es necesario examinar con detalle la

REACCIONES A LA PENICILINA

naturaleza de las reacciones que puede suscitar la administración de penicilina. He aquí algunos aspectos de la situación general.

TIPOS DE REACCIONES A LA PENICILINA

La penicilina, como la mayor parte de los medicamentos, puede provocar reacciones llamadas "tóxicas". No obstante, esta expresión debería ser reservada para los efectos inherentes a la naturaleza de la sustancia cuya gravedad es función de la dosis administrada.

La mayor parte de los agentes quimioterápicos modernos tienen una toxicidad débil a dosis terapéuticas. La penicilina es el ejemplo más patente. Sin embargo, estos medicamentos pueden provocar reacciones por el hecho de que son antígenos virtuales. Su administración repetida puede sensibilizar al enfermo y provocar reacciones cutáneas alérgicas o un *shock* anafiláctico. La mayoría de las reacciones a los antibióticos en general y a la penicilina en particular se explican por este mecanismo.

Los medicamentos antibacterianos pueden también suscitar reacciones desfavorables alterando el metabolismo de la flora bacteriana, lo que puede conducir a una superinfección o a una infección cruzada por microorganismos menos afectados por el mecanismo, o bien a la agravación temporal de ciertos síntomas bajo el efecto de sustancias liberadas por la lisis microbiana. Más grave todavía puede ser el problema consecutivo a la aparición de resistencias en los microorganismos contra los cuales se utiliza el medicamento.

REACCIONES TOXICAS LOCALES Y GENERALES

La toxicidad local de la penicilina no ha significado un problema importante. Las primeras preparaciones amorfas de penicilina provocaban a veces reacciones tromboflebíticas cuando eran administradas por vía intravenosa, o bien manifestaciones dolorosas y celulitis cuando se administraban por vía intramuscular o subcutánea; por otra parte, la penicilina en suspensión oleocérea, que ha sido utilizada entre 1945 y 1948, ha determinado con frecuencia reacciones locales de naturaleza alérgica. Desde que se utilizó la penicilina-procaína con monoesteato de aluminio (PAM) han desaparecido prácticamente las reacciones locales. La penicilina-benzatina es una preparación de efecto particularmente retardado que ha provocado al principio algunas manifestaciones dolorosas en el momento de su inyección, pero este inconveniente ha desaparecido a medida que las preparaciones han ido mejorando.

La toxicidad aguda de las diversas sales de penicilina en los animales es muy ligera. A veces han sido observadas reacciones benignas de toxicidad generalizada con las primeras preparaciones, que no estaban exentas de impurezas, pero el alto grado de purificación de las preparaciones actuales excluye prácticamente la producción de este género de reacciones. Se ha calculado que con la penicilina sódica, la DL_{50} , sería de 150 millones de unidades para un hombre de 70 kilogramos, o sea una dosis muy superior a la que puede ser administrada en la práctica.

Se han citado casos aislados de afectación del sistema nervioso central, de neuritis periférica y de psicosis transitoria consecutiva a una inyección intramuscular. De todas formas, la patogenia de estas reacciones tóxicas es extremadamente rara. A diferencia de las sulfamidas y de otros múltiples medicamentos modernos, la penicilina no afecta a la médula ósea o al sistema hematopoyético y se puede administrar con toda seguridad en los casos de anemias graves. La administración de penicilina por vía intratecal provoca irritación meníngea, y a este respecto se han señalado a veces complicaciones graves, pero en la actualidad raras veces se recurre a esta vía de administración. Se puede concluir que "los efectos tóxicos" de la penicilina en el hombre son insignificantes. No reducen en absoluto su utilidad en la práctica clínica, así como en los programas de Sanidad Pública.

REACCIONES CUTANEAS ALERGICAS

Como ya se ha dicho, las reacciones alérgicas difieren de las verdaderas reacciones tóxicas; no están ligadas a la naturaleza farmacológica del medicamento y son el resultado de una hipersensibilidad o de una reacción modificada del enfermo, debida por lo general a la administración anterior del medicamento o de una sustancia similar. Además, la gravedad de estas reacciones es independiente de la dosis administrada y pueden aparecer después de la administración de dosis mínimas.

Parece que la penicilina puede suscitar la producción de dos tipos de anticuerpos: anticuerpos sensibilizadores de la piel y anticuerpos responsables de reacciones anafilácticas. Los anticuerpos sensibilizadores de la piel pueden provocar reacciones eczematosas o manifestaciones urticariales. La forma más frecuente de eczema es la dermatosis por contacto, consecutiva a la aplicación local de penicilina en forma de pomada o soluciones, o bien por la manipulación prolongada del medicamento, por ejemplo, en los médicos y en las enfermeras. La

frecuencia de la dermatosis por contacto varía, según los diversos autores, entre el 4 y el 10 por 100 de las personas que han estado mucho tiempo en contacto tópico con la penicilina. Se deben, pues, evitar, siempre que sea posible, las aplicaciones locales de la penicilina, y no prolongar en ningún caso el tratamiento más de tres o cinco días. En los médicos y en las enfermeras es a veces útil proceder a una desensibilización.

Otra forma de eczema puede ser provocada por la administración parenteral o por la inhalación de penicilina. Las erupciones son entonces de tipo eritematoso-vesicular y se parecen a las erupciones fúngicas (*trichophytosis* y *epidermophytosis*); se localizan en la región inguinal, en los espacios interdigitales y también en las regiones palmares y plantares. Se sospecha que una infección fúngica anterior puede engendrar una sensibilización cruzada a la penicilina; esta hipótesis se funda en el hecho de que estas reacciones pueden aparecer en sujetos que jamás han estado en contacto con la penicilina.

Por otra parte, estos tipos de reacciones ceden con rapidez cuando se suspende la medicación penicilínica y se aplica un tratamiento apropiado. La administración local de hidrocortisona puede ser útil si la reacción se prolonga. En raras ocasiones se ven aparecer erupciones generalizadas o dermatosis exfoliativas; cuando se producen son, en general, de tipo benigno, si bien se han señalado complicaciones graves que pueden adoptar una forma hemorrágica y gangrenosa.

Se ha propuesto la expresión "reacciones a la penicilina de tipo sérico" para englobar el grupo de reacciones alérgicas que comprenden: la urticaria, el edema de Quinke, los dolores articulares, la inflamación de los ganglios linfáticos, la fiebre y otras manifestaciones semejantes a las que se observan en el curso de la enfermedad sérica. Estas reacciones aparecen, en general, después de la inyección de penicilina, pero también se observan cuando la penicilina se administra en otra forma. Pueden sobrevenir al cabo de treinta minutos e incluso después de varias semanas. Se estima que la frecuencia de las reacciones séricas con las preparaciones modernas de penicilina, como el PAM, alcanzan al 1 ó 2 por 100 de los enfermos tratados con la penicilina. Los niños parecen menos propicios que los adultos a este tipo de reacciones. Generalmente no son peligrosas, pero en forma excepcional pueden aparecer complicaciones graves, como el edema de laringe, la periarteritis nudosa, lesiones purpúricas o colapso cardiovascular. En tales casos, la administración de ACTH o de

cortisona puede salvar la vida del enfermo. Las reacciones moderadas ceden, generalmente, en forma espontánea, días o semanas después de cesar la penicilinoterapia. Los antihistamínicos no tiene ningún valor profiláctico, pese a que se ha atribuído a una sal de penicilina antihistamínica, de fabricación reciente, la propiedad de impedir las reacciones alérgicas en las personas sensibilizadas a la penicilina. Recientemente se ha empleado la penicilinasas con resultados prometedores en casos de urticaria y edema de Quinke que habían resistido a otros tratamientos.

Todas las formas de sensibilidad cutánea a la penicilina son, en general, transitorias, y desaparecen progresivamente en el espacio de seis meses a un año. Sin embargo, si es posible, hay que evitar la administración de penicilina a sujetos en cuya anamnesis se descubran reacciones cutáneas, porque éstas son susceptibles de reproducirse; además, hay que pensar en la posibilidad de que una sensibilización sea no solamente cutánea, sino generalizada.

REACCIONES ANAFILACTICAS

Como ya se ha indicado, las reacciones alérgicas ponen rara vez en peligro la vida de los enfermos. La mayor parte de los casos mortales que han sido observados fueron consecutivos a reacciones de tipo anafiláctico.- Estas reacciones no se dan más que en sujetos sensibilizados por contactos anteriores con el antibiótico; esto era extraordinariamente raro en los primeros años de la penicilinoterapia.

Es difícil evaluar con precisión la frecuencia de estas reacciones anafilácticas, porque en la literatura médica no se publican más que en una pequeña proporción. La mayor parte de los casos señalados han sido recogidos en Estados Unidos, donde se consumen aproximadamente las tres quintas partes de la producción mundial de penicilina. Un informe publicado por WELCH y sus colaboradores en 1957 arroja alguna luz sobre la frecuencia de las reacciones anafilácticas en dicho país: en los 827 hospitales en los que se ha llevado a cabo una investigación, se han observado 2,500 reacciones a la penicilina en el curso de tres años (1954 a 1956). De estas reacciones, 793 fueron de tipo anafiláctico, de las que 72 fueron mortales. Habida cuenta que esta recopilación de tres años ha englobado un tercio de los hospitales de los Estados Unidos, se puede considerar que estas cifras corresponden a los niveles anuales del conjunto del país. Durante el mismo período, se han utilizado en los Estados Unidos, con fines médicos, alrededor de 200 toneladas de penicilina por año. Esta cantidad corresponde

REACCIONES A LA PENICILINA

a unos 300 millones de inyecciones. Se producen, pues, casi 25 reacciones anafilácticas, con dos a tres muertes, por cada 10 millones de inyecciones. Un estudio estadístico realizado en Dinamarca durante los años 1951 a 1955 ha confirmado como cierta una cifra de tres muertes por cada 10 millones de inyecciones.

La importancia que representa la exposición previa a la penicilina en el papel sensibilizador del antibiótico, se refleja bien en el hecho siguiente: en el curso de las campañas masivas contra las treponematosis realizadas en poblaciones que jamás habían estado expuestas anteriormente a la acción de la penicilina, varios millones de personas han recibido inyecciones del antibiótico sin que se haya señalado ninguna reacción anafiláctica. Por el contrario, en Taiwán, donde la impregnación penicilínica es muy elevada (más de 500,000 U. por habitante y por año), se han observado, entre 1952 y 1955, 74 reacciones anafilácticas, de las cuales 12 fueron mortales. Por esta misma razón, las reacciones anafilácticas son más frecuentes en las zonas urbanas que en las zonas rurales. Aunque en la anamnesis de muchos enfermos no figure la administración anterior de penicilina, se debe señalar la circunstancia de que, con frecuencia, se utilizan sin saberlo tabletas, pastillas, pulverizaciones, instilaciones y pomadas que contienen penicilina. En ciertos sujetos, cantidades mínimas de penicilina son capaces de provocar la sensibilización.

El intervalo que separa la administración de penicilina desencadenante de la reacción anafiláctica, de la administración precedente, puede variar considerablemente. Se han señalado intervalos que no sobrepasan los diez días, en tanto que otros alcanzan ocho años. Parece que no existe una relación constante entre la amplitud de este intervalo y la gravedad de la reacción, la cual depende, sin duda, de factores individuales. Hay que hacer constar que en todo enfermo sensibilizado, la primera administración de penicilina que se haga determinará una reacción. Por consiguiente, si se administra penicilina a un enfermo y no se produce ninguna reacción, las administraciones ulteriores de la misma serie serán probablemente inofensivas, a condición de que el intervalo que separa a dos dosis sucesivas no sobrepase los cuatro días. De lo que se infiere que los tratamientos de breve duración en los que cada inyección contenga una dosis elevada, son preferibles a las series de inyecciones de dosis bajas que se prolongan en períodos de tiempo más largos.

El tipo de penicilina utilizado no parece tener influencia notable.

ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD

Los *tests* cutáneos indican que las preparaciones corrientes de penicilina son equivalentes, desde el punto de vista inmunológico; este hecho está apoyado por la experiencia clínica. La mayoría de las reacciones conocidas son producidas por preparaciones de penicilina-procaína; esto ocurre simplemente porque este tipo de preparaciones son las generalmente utilizadas. Numerosos autores han declarado que la procaína casi es incapaz de provocar sensibilizaciones; en dos casos en los que se inyectó penicilina acuosa en lugar de penicilina-procaína, porque se sospechaba que los sujetos estaban sensibilizados a la procaína, los enfermos fallecieron. Parece ser que la forma en que un individuo sensibilizado ha de reaccionar a una administración ulterior de penicilina depende de factores personales constitucionales. Las reacciones sobrevienen más frecuentemente en los adultos, en una edad comprendida entre los veinte y cuarenta años, y parece que se distribuye igualmente entre ambos sexos. Son raras en los niños menores de doce años y su frecuencia disminuye rápidamente en los individuos con más de cincuenta años. Evidentemente hay menos probabilidad de que un niño haya sido tratado con penicilina que un adulto, pero ciertos hechos indican que los niños son, en realidad, menos sensibles. De igual forma, dentro del grupo de más edad, el consumo de penicilina es más escaso que en los jóvenes adultos, pero, independientemente, parece que transcurrido algún tiempo entra en juego una cierta desensibilización.

Queda bien demostrado que los enfermos con antecedentes familiares alérgicos son más sensibles que los otros y reaccionan más severamente. Por consiguiente, hay que tomar precauciones en ellos cuando haya que administrarles penicilina.

MEDIDAS DE PRECAUCION

Se puede reducir considerablemente la frecuencia de las reacciones graves a la penicilina tomando algunas precauciones simples. Antes de administrar penicilina, es preciso interrogar al enfermo para saber si ha sido ya inyectado con este antibiótico y si en él o en su familia hubo manifestaciones de naturaleza alérgica; en el caso de que en el curso del tratamiento penicilínico se hubiera presentado alguna reacción alérgica, se considerará contraindicada la nueva administración de penicilina. También las reacciones benignas (lipotimia, sensación de picazón en la lengua o en los dedos, sabor particular en

REACCIONES A LA PENICILINA

la boca, vértigos ligeros (fiebre), deberán ser consideradas como un índice probable de sensibilización anafiláctica que contraindica cualquier nueva exposición a preparados que contengan penicilina. Hay que hacer excepción de la reacción retardada, parecida a la enfermedad sérica, que no parece constituir un precursor habitual de la anafilaxia.

Los enfermos con antecedentes de asma, de rinitis o de otras infecciones alérgicas reaccionan más fácilmente y gravemente que los demás. El asma bronquial, en particular, parece que aumenta considerablemente el riesgo de aparición de reacciones anafilácticas en los enfermos sensibles a la penicilina, y habrá que evitar, en lo posible, el tratar con penicilina a un asmático. Como medida de precaución suplementaria, en los casos dudosos, se puede efectuar un *test* cutáneo, aunque estos *tests* carecen de valor absoluto, salvo en las dermatosis por contacto. Por otra parte, los *tests* intradérmicos inmediatos son generalmente positivos en casos de sensibilización, pudiendo ellos mismos provocar una severa reacción anafiláctica. Además, los *tests negativos* no excluyen necesariamente la posibilidad de que el sujeto esté sensibilizado a la penicilina.

Las medidas de seguridad, que en realidad constituyen el tratamiento de las reacciones graves anafilácticas, consisten en inyectar adrenalina a 1/1,000, aminofilina, arterenol, antihistamínicos y cortisona o ACTH.

Se ha demostrado recientemente que la penicilinasas, enzima que inactiva la penicilina, es capaz de eliminar el antígeno circulante en la sangre. La administración simultánea de 800,000 U. de penicilinasas por vía intravenosa e intramuscular es la generalmente recomendada.

CONCLUSIONES

Los informes de que se dispone actualmente permiten concluir que la toxicidad inherente a la penicilina es prácticamente despreciable. Sin embargo, hay que usar estos medicamentos con discreción por dos razones: por una parte, pueden sobrevenir reacciones alérgicas o anafilácticas en sujetos previamente sensibilizados, y por otra, existe el riesgo de superinfección o de infección cruzada por microorganismos penicilinresistentes, particularmente por los estafilococos. El aumento de reacciones a la penicilina debe atribuirse a la utilización masiva de este medicamento, y sobre todo a su empleo incon-

trolado e irrazonable, dado que las reacciones de sensibilización se producen casi siempre en los enfermos que han sido ya expuestos a la acción del medicamento. No se deberá administrar este producto en casos de trastornos leves o de enfermedades en las cuales la eficacia de la penicilina sea dudosa o no fuera superior a la de otros medicamentos. Reservando la penicilina para los casos en que su empleo esté plenamente justificado, se reducirán al mínimo los peligros que se derivan de una administración repetida. Se procurará, en lo posible, que los tratamientos sean breves, administrándose dosis elevadas; así se contribuirá igualmente a disminuir los riesgos de aparición de cepas resistentes.

Otro hecho se desprende de este estudio, y es que si las reacciones alérgicas pueden presentarse en un 1 ó 2 por 100 de los sujetos tratados con penicilina, las reacciones anafilácticas graves son extremadamente raras, si se compara su número con la enorme cantidad de penicilina consumida en el mundo. Se ha comprobado que en 10 millones de inyecciones, el número de reacciones no ha sido superior a 25, de las cuales solamente tres fueron mortales.

Por último, se debe hacer un balance, teniendo en cuenta, por una parte, las reacciones provocadas por la penicilina, y por otra, sus notables virtudes en la lucha contra las enfermedades infecciosas. Examinando retrospectivamente este balance, se demuestra que la penicilina cumple su tarea "con la máxima eficacia y sus efectos nocivos son despreciables". Es justo, pues, considerarla como "un medicamento ideal". Sin embargo, como todas las reinas, la penicilina puede querer vengarse de aquellos que no respeten sus prerrogativas. Por lo tanto, los médicos, el personal auxiliar sanitario y el público en general, deberán aprender a utilizar juiciosamente la penicilina, y deben ser advertidos de sus peligros de sensibilización.

B I B L I O G R A F I A

- 1.—*Drill, V. A.*—*Pharmacology in Medicine*. New York (1954).
- 2.—*Willcox, R. R.*—*Bull. Org. Mond. Santé*, 18.457 (1958).
- 3.—*Idsoé, O.; Wang, K. Y.*—*Bull. Org. Mond. Santé*, 18.323 (1958).
- 4.—*Guthe, T.; Idsoé, O.; Willcox, R. R.*—*Bull. Org. Mond. Santé*, 19.427 (1958).