

**Las reacciones  
provocadas por la  
penicilina.**

**JULIO CUEVA**

**S**EGÚN WELCH, la toxicidad de la penicilina era extremadamente baja en los primeros ensayos hechos en animales, lo cual se ha confirmado posteriormente con el uso extenso de este antibiótico. En lo que se refiere a las distintas sales cálcica, sódica, etc. la toxicidad obedecía más bien a estos cationes.

Al aumentar la pureza de la penicilina Rykl y Richardson demostraron que disminuía la toxicidad de la penicilina.

Los efectos tóxicos se manifestaban por elevación de la temperatura, así como dolor *in situ* atribuibles a las impurezas propias de la manufactura de la llamada amorfa que ya no se encuentra en el mercado. También se han descrito, decoloración de la lengua, glositis y estomatitis.

Los síntomas neurológicos por el uso intratecal eran más frecuentes con las primeras penicilinas y en la actualidad pueden eliminarse aumentando la dilución de la droga. Estos síntomas eran convulsiones, trastornos sensoriales y motores, neuritis periférica.

De importancia mucho mayor son las manifestaciones alérgicas a la penicilina, es decir aquellos condicionados por la acción de un antígeno que da lugar a la producción de anticuerpos específicos.

Se han descrito una gran cantidad de cuadros patológicos producidos por la penicilina por este mecanismo.

Las manifestaciones más importantes son por su frecuencia:

*Urticaria y edema angioneurótico.*

*Enfermedad del suero.*

*Choque anafiláctico.*

Se han descrito casos aislados y menos importantes por su aparición:

*Dermatitis bulosa.*

*Erupción eritemato-vesicular.*

*Púrpura trombocitopénica y no trombocitopénica.*

*Dermatitis por contacto.*

*Erupciones fijas. S. Stevens-Johnson.*

*Reacciones escarlatiniformes.*

*Reacciones morbiliformes.*

*Eritema multiforme*

*Prurito*

*Reacciones tipo*

*Eritema nodoso*

*Dermatitis atópica*

*Fenómeno de Arthus*

*Tromboflebitis localizada*

#### BOCA

*Estomatitis*

*Glositis*

*Queilitis*

*Rinitis*

#### APARATO RESPIRATORIO

*Asma*

*Conjuntivitis*

*Blefaritis*

#### Manifestaciones generales:

*Eosinofilia*

*Poliartritis*

*Poliarteritis*

*Fiebre*

*Convulsiones y S. encefálico*

*Fotosensibilidad*

*Hematuria*

*Cilindruria*

*Existencia de células L. E.*

*Nefritis*

*Cambios electrocardiográficos.*

URTICARIA. Keeper reporta urticaria en 14 de 500 casos de enfermos que recibieron penicilina. Lyons en 5.7 casos quirúrgicos y Thomas en 2.5% de 10,000 pacientes sifilíticos.

En nuestro medio, Martínez encontró la urticaria como manifestación de alergia a la penicilina en el 40% de 23 casos.

Parece ser que la urticaria es la reacción que con mayor frecuencia se observa con la aplicación de penicilina. Su aparición puede ser inmediata o tardía.

Strickland reporta un caso de un joven de 22 años que recibió una inyección de penicilina diez meses antes y veinticinco minutos después de la 2a. inyección de 20 000 u. presentó una urticaria generalizada con edema de párpados y de la laringe caracterizada por disfonía y de la faringe por dificultad para la deglución.

Shawyer comenta el caso de un médico de 34 años que presentó urticaria diecisiete días después de la aplicación de 7,500 000 u. de Penicilina.

Scott Myrrey y Turbull describen el caso de un paciente que recibió 100 000 u. de penicilina cinco días y presentó una urticaria cinco semanas después.

Aunque la urticaria puede aparecer en el sitio de aplicación esto no parece ser la regla sino que su absorción dar lugar a una sintomatología generalizada.

Las penicilinas de absorción lenta nos explican las manifestaciones tardías, aunque los casos descritos con penicilina cristalina han dado lugar a manifestaciones tardías.

La urticaria tiende a durar unas horas, pero su aparición por brotes es decir la urticaria enfermedad suele durar de 7 a 21 días o más según la lentitud de eliminación de la misma.

El prurito, el edema y el eritema son tan tenaces y molestos y a veces tan incontrolables que desespran al paciente produciendo insomnio, irritabilidad así como anorexia, astenia y adinamia.

Si a esto añadimos el edema angioneurético cuya duración es mayor y las deformaciones aunque temporales que llega a provocar, imposibilitan al paciente para el trabajo normal.

En raras ocasiones la urticaria provocada por este antibiótico inicia un síndrome crónico.

ENFERMEDAD DEL SUERO. Según Feinberg es la manifestación más frecuente como reacción a la penicilina. Este autor la reporta en el 1 al 5% de los enfermos que reciben este antibiótico. En nuestro medio Martínez la reporta en el 0.77% de un grupo de 1031 pacientes o sea en el 35.7% de los 23 pacientes con alergia a la penicilina.

Este nombre se ha introducido en la literatura para denominar a las reacciones provocadas por la penicilina y que tienen una similitud con el cuadro descrito por Vaughan para etiquetar a las manifestaciones alérgicas producidas por sueros heterólogos.

Price y Tripoli han publicado casos que presentaron los síntomas al cuarto y quinto día después de la última inyección a penicilina. Un caso de Burt y Caplan presentó los primeros síntomas a las 6 horas después de la inyección. Hoswell menciona 4 casos con enfermedad del suero en 50 enfermos tratados y que presentaron síntomas de 6 a 12 días después.

Las manifestaciones más comunes de la enfermedad del suero provocados por la penicilina son: urticaria generalizada, con edema angio-neurótico de labios párpados y cara, aumento del pulso y de la temperatura, prurito generalizado y muy intenso, artralgia y limitación de los movimientos articulares y cierta sensación de rigidez. A este estado se acompaña a veces la náusea, la anorexia y el malestar general. Este cuadro a veces se prolonga una o tres semanas, aunque con los medicamentos modernos el control es más o menos completo y su duración más corta.

A veces puede existir leucocitosis como en el caso descrito por Price en que llegó la cuenta a 17, 700.

La adenopatía puede presentarse en gran número de casos aunque no es regla su aparición.

Los niños parecen menos susceptibles a tener esta manifestación tan aparatosa de reacción a la penicilina y que provoca una incapacidad temporal para el trabajo.

#### CASO CLINICO

L. M. A. del sexo femenino, de 28 años de edad, presentó diez días después del parto una urticaria discrtea y edema de ambas piernas y muslos, lo cual hizo consultar a su médico, con un especialista en cirugía de vascular periférico, ante el temor de una flebitis. El especialista se encontró con fiebre, dolor articular y urticaria diiscreta pero ningún signo de afección vascular y prescribió penicilina muscular de 400 000 u.

y en esta situación, nos encontramos frente a esta enferma. En la investigación se determinó que su partero le aplicó penicilina procaína de 400 000 u. durante 3 días con intenciones profilácticas. La urticaria se había generalizado, el prurito era intenso e incontrolable y la fiebre había alcanzado 39.5° C., con pulso de 100 por minuto, había dolor muscular y articular, sobre todo en rodilla, tobillos y manos, anorexia y astenia marcada.

Los antecedentes de alergia personal y familiares eran negativos. La aplicación anterior de penicilina en ocasión de procesos bronquiales no habían dado lugar a reacciones secundarias. Por tal motivo, el partero carecía de información que le hiciese sospechar la alergia a la penicilina. El especialista en vascular periférico carecía del antecedente de aplicación de la penicilina por el primer médico y sospechó un proceso reumático ante los dolores articulares y la fiebre. La sedimentación globular estaba ligeramente acelerada y la leucocitosis de 12000 con eosinofilia discreta de 6% no fueron de gran significación en el diagnóstico. En este caso el antecedente de aplicación de penicilina diez días antes de la iniciación de los síntomas, la urticaria y el edema, las artralgiás y la inflamación de diversas articulaciones, así como la fiebre, nos llevaron al diagnóstico de enfermedad del Suero, provocada por la penicilina y agravada por la aplicación posterior de ella. En nuestro caso no hubo adenitis. La duración de la sintomatología fue de 2 y media semanas.

**CHOQUE ANAFILÁCTICO.** Generalmente este tipo de manifestación se presenta al repetir el contacto con penicilina. Muchas veces las manifestaciones a la aplicación del antibiótico por primera vez son una discreta urticaria o prurito, pero en otras ocasiones falta este dato.

La reacción puede aparecer segundos después de la aplicación del antibiótico y en ocasiones se presenta en 5 a 10 minutos, según Quintero Fossas.

Las manifestaciones pueden iniciarse por prurito en las extremidades, sensación de opresión retroesternal, disnea, estertor, tos y disfonía. El edema se puede localizar en párpados, labios o glotis, hay náuseas, vómitos, en ocasiones se han descrito cólicos uterinos y metrorragia, *hipotensión arterial* y pérdida de la conciencia, pulso acelerado y filiforme.

Afortunadamente con tratamiento adecuado estos casos reaccionan de una manera favorable y más o menos rápida, aunque queden vestigios de la reacción consistentes principalmente en astenia, adinamia, prurito y urticaria que desaparecen en unos días o algunas semanas.

En otras ocasiones si el enfermo es asmático, y padece de rinitis alérgica, el choque reproduce estos síndromes, aunque de una manera

brusca e intensa, siempre precedidos por prodromos como sudoración, prurito ocular o faríngeo y después generalizado a todo el cuerpo para instalarse en seguida la tos el estertor y la rinorrea, junto con la opresión retroesternal y siempre la caída de la tensión arterial.

#### CASO CLÍNICO

Enferma M. A. A. de 50 años que padece asma bronquial desde hace 20 años y que se ha catalogado como alérgica y que sufre recaídas esporádicas por infecciones bronquiales y sinusales que motivaron la aplicación de antibióticos. Esta enferma no tiene antecedentes de alergia a drogas, sin embargo, su dentista necesitó la aplicación de penicilina por un absceso dentario y envía a la enferma en un servicio especializado para constatar a su pregunta si existe o no contraindicación a la aplicación de este antibiótico.

A la enferma se le practica una prueba intradérmica con una solución de penicilina con 10 u. por c. c. aplicándole 0.10 de c. c. o sea 1 U.

La enferma presenta a los 2 minutos opresión retroesternal, prurito generalizado y después urticaria generalizada —típica—, disnea intensa y estertor, pulso filiforme y tensión arterial de 70/30. Cianosis y tos, estado de postración y síncope, estrabismo externo y contracciones musculares.

Se le hace una ligadura en el sitio de aplicación de la prueba cutánea y se inyecta adrenalina al 1000 a su alrededor, llegando a aplicar hasta 8 (ocho) ampollitas de adrenalina, solución en la vena. La enferma se recupera al cabo de dos horas de vigilancia y tratamiento.

Muchos de estos casos terminan fatalmente, constituyendo la *Muerte por Penicilina*. Feimberg señala a este respecto que hasta 1956, los reportes de la literatura certifican 36 muertes por Penicilina, cifra muy inferior a la vez debido en primer lugar a que muchas de estas muertes no se han reportado y en nuestro medio la automedicación propicia éste desenlace, lo mismo que la aplicación y prescripción de la droga por personas, sin conocimientos y sin precauciones por falta de información.

Es sin embargo asombroso como las páginas de los periódicos llaman la atención cuando menos una vez cada mes desde hace años, acerca del desenlace fatal tras la aplicación de una ampollita de este antibiótico y la cual fue inevitable ante la rapidez del choque. Atribuyendo a la adulteración del medicamento o a su mal estado, la causa de la reacción, ignorando que es precisamente su pureza y el buen estado de actividad del antibiótico el que origina el cuadro fatal. La falta de autopsias de estos casos o su interpretación errónea seguramente encubre un choque anafiláctico.

Rabinovich y Waldbolt, reportan respectivamente casos de muerte por esta droga.

Los hallazgos de autopsia según Feinberg y Thomson han sido en:

Aparato cardiovascular: hemorragias petequiales bajo el pericardio visceral.

Aparato respiratorio: enfisema, congestión pulmonar basal, edema pulmonar, edema de bronquios, hemorragias petequiales en la pleura visceral.

Sistema nervioso central: Reblandecimiento de distinta localización y edema cerebral.

Hemorragia en hígado y bazo.

Según el tipo de reacción, Quintero Fossas clasifica el cuadro en tipo cobayo en el que la manifestación principal es el espasmo de los músculos bronquiales con disnea asmática como expresión clínica. El tipo conejo que es menos frecuente y aunque se presenta disnea ésta es ocasionada por el espasmo de la arteria pulmonar, lo cual produce dilatación de las cavidades y cor pulmonales agudo.

El tipo perro, con caída de la tensión arterial así como diarrea y hemorragia intestinal y provocada la sintomatología por lesión del tejido contráctil a nivel de los sinusoides hepáticos e hipertensión portal.

Otras manifestaciones. Brown menciona 308 reportes publicados de reacciones a la penicilina en 1948.

Las comunicaciones extranjeras se refieren a glositis y estomatitis según Wright y Rule y Kleinfeld por pastillas o nebulización y melanglosia por Bedford.

Dermatitis de contacto por Pyle y Ratther. Morginson considera la aplicación tópica que llega a sensibilizar a los 4 o 5 días de su empleo.

Cañizares reporta un caso de fotosensibilización. Wilensky un caso de rash escarlatiniforme. Stracosh refiere un caso de cólicos abdominales y anemia secundaria. Pfister menciona un caso de infarto del miocardio y Binder cambios electrocardiográficos que semejan una carditis sérica.

Blechmann describe dos casos de tumoraciones en el sitio de la inyección en dos gemelos de tres meses. Call y Gilbert llaman la atención sobre la formación de abscesos. Anderson reporta una púrpura anafiláctica, Farrington y Tamura una dermatitis exfoliativa severa, lo mismo que Shapfer, Derzavis y Beinstein. Spari y Clark reportan un caso sugestivo de agranulocitosis y Nylén lesiones renales aunque menciona que son raras. Feinberg comenta que el hallazgo de células L. E. sugiere signos de cambios viscerales graves.

## COMENTARIO

Como puede observarse de lo dicho anteriormente, la penicilina es un agente sensibilizante muy potente. Indudablemente no hay lugar del cuerpo humano que no pueda dar lugar a manifestaciones de intolerancia por su aplicación.

Los reportes aun continúan apareciendo y aunque no constituyen una novedad, si deben ser una señal de alarma para iniciar la prevención de su posterior aplicación.

La vía de administración puede ser variable e indudablemente la vía oral ofrece menos posibilidades de reacción o cuando menos no da lugar a reacciones tan severas como la vía parenteral, aunque hay casos de choque que esta vía, esto no es lo que sucede habitualmente.

El uso tópico no pasará de provocar dermatitis de contacto o urticaria, pero el empleo parenteral ofrece junto con las penicilinas de absorción lenta, las mayores posibilidades de sensibilización. Muchas veces es indudable que las mayores precauciones y el interrogatorio bien conducido no evitaban la posibilidad de aparición de una reacción, pero en la mayoría de los casos será la única arma con la cual contamos y si existe el antecedente de una reacción, aunque leve, será sin duda para el precavido una señal de alarma que es suficiente para proscribir su empleo en un caso.

Sin embargo, hay que considerar que el especialista en alergia, sólo maneja los casos problema, aquellos que han tenido una reacción o que llevando el estigma alérgico son capaces de desarrollar fácilmente una reacción a otra droga o sustancia. Y la penicilina es considerada por Fenibieg como el medicamento que provoca mayor cantidad de reacciones alérgicas. (Reportado por muchos autores del 1 al 15%).

El médico general y el especialista en otros ramos, trata sin embargo con grupos diferentes. Aun no se ha presentado la intolerancia y la sensibilización, de allí su confianza muy justificada. Por lo tanto, no debemos ser alarmistas, sino precavidos en el empleo de una de las drogas más eficaces contra las infecciones, y que es un porcentaje afortunadamente mínimo, es capaz de provocar una reacción molesta e intolerante y que llega desgraciadamente en algunos casos a ser fatal.

## RESUMEN

Las reacciones tóxicas a la penicilina son raras en la actualidad y están condicionadas por las impurezas de la penicilina inicial. Las mani-

festaciones neurológicas por su aplicación *in situ* disminuyen al diluir la droga.

Las manifestaciones alérgicas son más frecuentes siendo los principales la urticaria, la enfermedad del suero llamada así por su semejanza con este cuadro y el choque anafiláctico o alérgico que es dramático y en ocasiones llega a tener un desenlace fatal.

Se presentan 2 casos clínicos uno de enfermedad del suero y otro de choque anafiláctico no fatal.

Otras manifestaciones alérgicas son dermatitis de contacto púrpura o granulocitosis, presencia de células L. E. Dermatitis exfoliativa, etc.

Cualquier órgano de la economía puede ser el asiento de una reacción alérgica a la penicilina, aunque estas últimas manifestaciones son más raras pueden ser muy severas y en ocasiones constituir un proceso aparatoso y sumamente molesto.