

ACCIDENTES ANAFILACTICOS PROVOCADOS POR LA PENICILINA

POR LA DOCTORA

ELIDA CASTIGLIONI ALONSO

Profesor Adjunto de Clínica Quirúrgica de
la Facultad de Odontología.

(Montevideo - Uruguay)

Desde el año 1945 dificultamos que haya habido una droga más ampliamente prodigada en terapéutica, que la penicilina. Su uso oral, parenteral o local, ya sea inhalado, en forma de nebulizaciones, suspensiones, pomadas, pastas, conos, hemostáticos con penicilina adiconada, etc., han alcanzado todos los tejidos corporales creando en una población que se considera de un 10 % potencialmente propensa a reacciones anafilácticas, dos tipos de consecuencia: una justamente esa de tipo alérgico o anafiláctico y la otra la de la resistencia de los micro-organismos frente a una droga tan generosamente usada. Esto no implica que un tan útil y poderoso antibiótico sea abandonado en su uso como algunos profesionales ya lo están haciendo, solamente lo que se procurará será no hacer un uso indiscriminado de ella. Sabemos que en las infecciones causadas por bacterias gram-positivas como el estreptococo, será el antibiótico de elección y en la profilaxis de una endocarditis o valvulopatía cardíacas indispensable. Sin embargo frente a muchos procesos de origen dentario no es ni indispensable ni la más indicada, por ejemplo: Ostiomielitis, Celulitis, Actinomicosis, etc. En la terapia radicular dentaria todos estamos de acuerdo en que hay una gran cantidad de sus-

tancias para ser empleadas, ya sea como medicamentosas u obturatri-
cres, sin recurrir a una droga que
puede sensibilizar seriamente al pa-
ciente.

ACCIDENTES DE ORDEN LOCAL

La aplicación tópica bucal en un momento dado, fue de un amplio uso; sin embargo este procedimiento puede sensibilizar al paciente frente a la penicilina, provocar reacciones en el paciente ya sensibilizado o favorecer el desarrollo de gérmenes resistentes. Su aplicación tópica puede provocar reacciones locales desagradables: glossitis, sensación de quemadura en los labios, en la mucosa bucal. La conocida lengua negra sería provocada por la disminución de microorganismo normales de la boca que alteradas en estas circunstancias son incapaces de inhibir el crecimiento de los hongos.

La sensibilización se produciría más fácilmente por la exposición del tejido epitelial al agente sensibilizante durante varios días, bajo la forma de pastillas, trociscos, troches, pásitas dentríficas, ungüentos, polvos tópicos o conos dentales, por lo que el Council en el año 1956 aconseja la **no utilización** de estas sustancias. Esta decisión además se basa, en la existencia de otros antibióticos de aplicación exclusivamente local, sin los riesgos

de la penicilina, como ser la Bacitracina, Neomicina, y Polimixina.

TOXICIDAD Y REACCIONES GENERALES

La toxicidad por administración parenteral de la penicilina, puede dar ciertos síntomas de toxicidad general como ser, escalofríos, fiebre, dolor de cabeza, enrojecimiento de la cara, estornudos, urticarias, dolor en las articulaciones, dolor pre-cordial, pulso rápido, rinorrea, vómitos, sensación de cansancio, etc. Estos síntomas agravados con caída de la presión y pérdida de conocimiento pueden conducirnos al shock anafiláctico de consecuencias a veces mortales. Las dosis tóxicas o mortales para los animales están muy por encima de las que tienen aplicación terapéutica en el hombre.

Sin embargo cada vez es mayor el porcentaje de enfermos que toleran mal el medicamento. En el año 1945 (Antibióticos Annual, Welch y colaboradores) citan ya casos de reacciones anafilácticas graves, algunas fatales. Una encuesta realizada en los E. E. U. U. entre 1951/53 encontró que en 88 casos de shock anafilácticos provocados por la penicilina, 25 fueron fatales (el 28%). La encuesta abarcó 95 hospitales con un total de 51.000 camas, de los 88 casos, 84 fue la penicilina sola la responsable y 4 la estreptomicina, no se encontraron accidentes por antibióticos de amplio espectro. Un nuevo control realizado en el 1957/58 más extenso pues abarcó 16 ciudades de los EE. UU. con un control de 800 hospitales en el que trabajaron más de 1.600 Médicos en un total de 198.332 camas se comprobó que desde el año 1953 al 1957 hubo un aumento de accidentes perteneciendo el mayor número, 301 al último año, de ellos sólamente 12 habían sido provocados por inyeccio-

nes intramusculares de estreptomicina o de hidroestreptomicina, uno por el cloramfenicol en cápsulas, uno por tetraciclina oral y otro por tetraciclina intramuscular. Son de notar estas reacciones por tratarse de antibióticos de amplio espectro.

Los síntomas fueron catalogados, como de severo estado de shock, sudoraciones, náuseas y vómitos, estado de inconciencia con caída de la presión, vértigo y sícope. Como vemos se controlaron no sólo los accidentes anafilácticos causado por la penicilina, sino por todos los antibióticos usado en ese espacio de tiempo y además toda otra reacción de carácter grave como ser: discrasias sanguíneas, dermatitis exfoliativas, edema angioneurótico, infecciones moniliásicas o a hongos; enterocolitis, etc. Fueron clasificadas 3.419 historias clínicas. Se descartaron 1.925 casos que no se consideraron como severos, es decir que no hubo peligro de muerte. De los 1.070 casos considerados de peligro vital, 805 fueron de carácter anafiláctico. Sobre-infecciones, reacciones cutáneas graves, discrasias sanguíneas, edema angioneurótico con complicaciones respiratorias fueron los casos restantes. De esos 805 casos con reacciones anafilácticas, 793 los provocó la penicilina; 611 casos la penicilina fue la sola droga administrada por inyección intramuscular y hubieron 63 muertos; una reacción sería pero no mortal siguió a la inyección intravenosa de procaina, penicilina y estreptomicina, (es inutil indicar que actualmente la vía intravenosa está abandonada). En los 122 casos siguientes de shock anafiláctico la penicilina estaba combinada a la estreptomicina o a la di-hidroestreptomicina siempre en administración intramuscular; nueve casos fueron fatales.

En total de 733 shocks anafilácticos seguidos a la administra-

ción intramuscular de penicilina o penicilina con estreptomicina o dihidroestreptomicina, 72 murieron (aproximadamente el 10%). En los casos de administración oral hubieron 49 shock anafilácticos, ninguno de ellos fue fatal, 4 casos de accidentes fueron la consecuencia de la aplicación local de penicilina por inhalación; uno después de aplicación de una pomada sobre una herida, uno por gotas nasales, uno después de un test cutáneo de sensibilidad a la droga, dos por la aplicación de pasta dental en una terapia canalicular que contenía dicha pasta peni. baci. estrepto. y dihidroestrepto. Un paciente presentó el shock anafiláctico por el uso de una jeringa contaminada con la droga; otra enferma probó una solución de una tableta de penicilina que preparaba para su niño para saber si estaba suficientemente dulce e inmediatamente hizo el shock; otro enfermo que un año antes había tenido un accidente, lo repitió por segunda vez al probar una suspensión de penicilina; otro tuvo un shock agudo anafiláctico a los 10 minutos de haber succionado un troche de penicilina; ninguno de los casos anteriores citados fue fatal.

Los accidentes anafilácticos se presentaron por igual en hombres y mujeres y en todas las edades. La super-infección es una complicación considerada como grave y no siempre mortal sin embargo de 107 casos de enterocolitis hubieron 26 muertes, 4 casos fueron moniliasis, 4 pulmonares y 2 cutáneas, persistiendo una de ellas por varios meses.

De los 70 casos de reacciones cutáneas severas (hubieron 7 muertes, el 10%), 6 por dermatitis exfoliativa, 1 por eritema multiforme de tipo buloso. La penicilina fue administrada sola en 33 casos que presentaron dermatitis exfoliativa y asociada a otras drogas en 13 ca-

sos con un total de 46; un caso de dermatitis exfoliativa fatal la provocó la tetraciclina asociada a otras drogas.

De los 16 casos de púrpura hemorrágico o anafilatoide sin muerte, 11 fueron por la penicilina sola, 4 asociada a otras drogas, y uno de ellos al cloramfenicol. Esta encuesta que se realizó durante 4 años constató además 46 casos de discrasias sanguíneas, 27 de ellas fatales, de ellas hubo un púrpura trombocitopénico con administración de penicilina solamente, otro por penicilina con estreptomicina y el tercer caso se había dado penicilina, sulfas y novobiocina. Doce casos de anemia aplásica los provocó el cloramfenicol (9 muertes), de ellos en 2 casos estuvo asociado a la penicilina oxitetraciclina y estreptomicina. Las complicaciones de edema angio-neurótico fueron en número de 38: 37 causados por la penicilina, 1 siguió a la inyección intramuscular de cloramfenicol, 5 fatales lo que da un 13%. La sola muerte como consecuencia al uso oral de la penicilina se encontró en este grupo. Los demás casos de edema angio-neurótico que dio esta encuesta 1.300 causados por la penicilina no presentaron complicaciones cerebrales o respiratorias por lo que no se consideraron como fatales para esta estadística. **Estadísticas en nuestro país no existen.**

Conocemos diversos casos: Accidentes leves numerosos, pero también han habido accidentes graves y mortales. En cuanto a la administración de penicilina y estreptomicina y su repercusión tóxica para el feto en la mujer grávida podemos decir que estas drogas atraviesan con facilidad la placenta.

Del punto de vista de repercusión en el feto salvo algún caso de sorbera neo-natal, no existen otras contraindicaciones. En cuanto a la te-

traciclina (Cloro-tetraciclina, oxi-tetraciclina, tetraciclina), Cohlin y colaboradores han demostrado que estas drogas atravesan la placenta y pueden interferir en el desarrollo esquelético, se deposita pero con carácter reversible después de ciclos razonablemente breves de tratamiento. Aunque las observaciones no son concluyentes la posibilidad de trastornos en el sistema óseo o dentario, hacen que el uso de estas drogas sea limitado a los casos estrictamente necesarios. En cuanto al clorfenfenicol el 90 % es eliminado por el riñón y sólo restaría un 10 % tóxico y no conjugado y dado que en el feto el sistema enzimático que rige la glicoconjugación es bastante pobre, es preferible ser cauteloso en su uso.

DIAGNOSTICO DE LA SENSIBILIDAD ALERGICA Y PROFILAXIS

En la patogenia de los accidentes mortales producidos por la penicilina hay un proceso previo de sensibilización. Si tenemos en cuenta que cerca de un 10 % de la población tiene un factor constitucional predisponente, alérgico y que la mayoría de ella en el curso de su vida ha recibido o recibirá penicilina, nos da una idea de la cantidad de enfermos sensibles o a sensibilizarse. Dentro de estas personas predispuestas es muy variable la intensidad y la forma de como se sensibiliza. Algunos adquieren la sensibilidad naturalmente, otros después de la primera administración de penicilina y otros más tardeamente después de haberles sido administrada la droga por tiempo a veces prolongado como en el caso de un enfermo de 65 años que recibió 100 inyecciones de penicilina anuales durante 5 años e hizo un cuadro anafiláctico después de su última inyección intramuscular.

Las reacciones a la penicilina son excepcionales en personas que reciben el medicamento por primera vez hecho desmostrado pues el primer caso de muerte fue descripto por Dowling publicado en JAMA en el año 1949 cuando ya hacía 5 años que se utilizaba dicha droga. Si se presenta una reacción alérgica en el primer contacto con la droga debe atribuirse a una sensibilidad previa, autógena o por vía oral desconocida por el sujeto.

La mayoría de las reacciones graves se produjeron en enfermos con síntomas alérgicos por administración previa de penicilina o en personas que padecen cualquier tipo de enfermedad alérgica: exemas, asma, urticaria, fiebre del heno, reacciones a otras drogas, etc. Puede haber también una sensibilización penicilínica inadvertida por la ingestión por ejemplo de leche o derivados que contengan el producto (Tratamiento de las mastitis en la vaca con penicilina), preservación de alimentos o productos alimenticios donde se encuentren lechaduras del tipo de la penicilina (por ejemplo el queso Roquefort), también por empleo de jeringas contaminadas. Estos hechos pueden ser desconocidos por el paciente.

En esta forma la manera de evitar accidentes en enfermos sensibles a la penicilina es no administrársela, por lo que es útil saber cuáles son las personas sensibilizadas. Tres son los procedimientos para averiguarlos: la historia clínica, las reacciones dérmicas y otras reacciones. Todo enfermo será interrogado sobre la existencia de enfermedades alérgicas, de reacciones a otras drogas o de administración anterior de penicilina, insistiendo en el conocimiento de accidentes provocados por la penicilina, pues en los casos de accidentes graves es corriente que haya habido accidentes anteriores.

El interrogatorio será hecho por el Médico pero es útil que los técnicos auxiliares recuerden también hacer dicho interrogatorio. La investigación de las reacciones dérmicas, sensibilidad de la piel a la penicilina no es fácil, puede ser peligrosa en los individuos sensibles, debe ser hecha de preferencia por una persona especializada y la falta de respuesta positiva no nos asegura que no habrá un accidente general. La Sociedad Francesa de alérgia declaró por unanimidad que **primero**, los test cutáneos con penicilina implican peligro, **segundo**, un test negativo puede hacer pensar en la ausencia de riesgos y olvidar la importancia de una correcta historia clínica, **tercero**, un test cutáneo incorrectamente hecho puede hacer creer en mayor cantidad de pacientes sensibles como se trata solamente de lesiones irritativas bancales. Asimismo en la revista francesa de alergia del año 1963, Setiembre N° 3, manifiesta que actualmente ningún test permite a un Médico utilizar un antibiótico con la seguridad de eliminar todo riesgo de accidente alérgico.

Por lo tanto cuando la historia clínica indique la sensibilidad a la penicilina o accidentes anteriores, lo mejor es indicar otro antibiótico y solamente en un caso imprescindible se hará el test de sensibilidad.

Tres son las formas de búsqueda de la sensibilidad de uso más corriente: El método cutáneo con escarificación; el método intracutáneo por inyección intradérmica, el uso de parche. También se ha usado la vía ocular o la investigación de aglutininas que se manifiestan poniendo a reaccionar el suero del enfermo a estudiar con glóbulos rojos sensibilizados previamente con penicilina, pero no existe una correlación exacta entre la presencia de anticuerpos y la sensibilización.

También se ha buscado alteraciones en la granulaciones de los basófilos que se observarían en los individuos sensibles: para ello se pone en presencia de una gota de suero del enfermo una gota de solución de penicilina y una gota de suspensión de leucocitos del enfermo o de conejo rico en basófilos. Pero en realidad las pruebas más prácticas son las 3 primeras citadas y en particular el método cutáneo que consiste en lo siguiente: se coloca sobre la piel del antebrazo una gota de una solución de penicilina que tenga 1.000 unidades por centímetro cúbico, se esperan 5 minutos y se hace una pequeña escarificación (algunos alergistas hacen la escarificación de entrada). Si la respuesta es negativa se hace una inyección intradérmica de la cantidad de esta solución que contenga 10 unidades, si esta prueba es negativa se inyectará 1.000 unidades de penicilina y si después de 15 ó 20 minutos la respuesta es negativa se hará una inyección subcutánea de 1/2 centímetro cúbico de una solución que contiene 100.000 unidades por centímetro cúbico.

Todas las pruebas se harán en el brazo o antebrazo donde se pueda fácilmente colocar un torniquete en casos de accidente y se dispondrá de las drogas necesarias para tratar dicho accidente (si se produce). De las drogas hablaremos más adelante.

Queremos destacar que, la técnica que se ha generalizado de hacer una prueba intradérmica con un décimo de cm. cúbico de la solución inyectable de penicilina, es sumamente peligrosa y capaz de provocar el shock en un alérgico; además si se produce una reacción local que se interpreta como alérgica esto es totalmente erróneo. Se trata de una simple reacción irritativa.

Ruiz Moreno conjuntamente con otros autores aconseja hacer una prueba por vía oral: administrar una unidad de penicilina, a la media hora 10 y a la siguiente media hora, 100 unidades, si aparece prurito, urticaria o desvanecimiento, significa sensibilidad y se desaconsejará el uso de la penicilina.

En las personas que han recibido penicilina anteriormente es prudente antes de hacer un nuevo tratamiento con ella, hacer el test. Generalmente las reacciones positivas corresponden a historia clínica con trastornos. En aquellos pacientes que no sufren enfermedades alérgicas y que reciben la penicilina por 1^{er} vez puede administrarse la droga sin la búsqueda del test. De las diversas vías por la que se puede administrar la droga, la vía oral es la menos riesgosa luego le sigue la intramuscular. La vía oral tiene el inconveniente de exigir 5 veces más la dosis que por vía parenteral con su correspondiente agente amortiguador para ser bien absorbida. Un enfermo deberá recibir como mínimo 100.000 unidades cada 3 horas, media hora antes de las comidas y 1½ hora después de ellas; también se pueden dar 200.000 a 400.000 cada 6 u 8 horas. Los niveles sanguíneos son satisfactorios por vía oral pero variable, parecería que la penicilina V produce niveles sanguíneos mayores que la G, por ejemplo; pero sin mayor ventaja terapéutica. Hay casos en que la gravedad de la afección exige la administración parenteral para asegurar niveles sanguíneos más elevados en forma más rápida y perdurable (cuando se trata de penicilinas depósito).

Se ha utilizado con éxito la penicilina G con Bensatina, pero es difícil tratar las reacciones alérgicas de penicilina de acción prolongada y puede usarse esta misma penicilina G con Bensatina por admi-

nistración bucal en la concentración 200.000 a 300.000 unidades cada 6 horas. Como es muy poco soluble en el agua no es destruida por el jugo gástrico. La sal procaina de la penicilina G ha sido utilizada en inyección intramuscular en intervalos de 24 horas en suspensión ociosa o aceitosa con lo que obtenemos nivel alto y acción prolongada. El empleo de la penicilina de tipo hipo-alergénico es decir una penicilina que tiene en su fórmula un anti-histamínico es peligroso, pues, puede ocultar señales de alarma útiles y la aparición del accidente anafiláctico cuando desaparece el efecto del antihistamínico. En caso que la sustitución con otra droga no fuera posible es prudente observar los siguientes principios:

1º) No se hará medicación intravenosa.

2º) La medicación oral es la mejor.

3º) Solamente se usará la vía intramuscular cuando ciertas razones como ser muy lenta solución por vía oral o imposibilidad de controlar estrictamente la cantidad de droga recibida impidan el uso de la vía oral.

4º) La inyección se hará en el brazo. En el caso de accidente, es posible hacer un torniquete con lo que se detiene la absorción de la droga.

5º) Se le administrará al enfermo anti-histamínicos y si es posible de 1 a 3 días antes de iniciar el tratamiento y continuar el mismo 1 ó 2 días después de haber terminado la administración de la droga.

6º) Cuando se usa la vía intramuscular en pacientes sin antecedentes alérgicos ni accidentes anteriores, es igualmente aconsejable administrar una pequeña cantidad y esperar de 15 a 20 minutos observando al paciente, antes de dar el resto de la inyección.

TRATAMIENTO DE LAS REACCIONES ALERGICAS

Las reacciones alérgicas a la droga son muy variables en la forma de manifestarse y el tratamiento será dirigido a los síntomas. Las reacciones cutáneas como las dermatitis, erupciones, las manifestaciones nasales como ser estornudos, secreciones, etc. imponen la suspensión de la droga y la administración de $\frac{1}{2}$ a 1 centímetro cúbico de clorohidrato de adrenalina al milésimo solución intramuscular que puede ser repetida si es necesario en el espacio de 1 a 3 horas y que actúa relajando los bronquiolos. Fiebre y dolores agudos en las articulaciones se ven aliviados con el uso de la adrenalina ya indicado o de cortisona 25 miligramos cada 4 horas por vía oral, o puede darse también aspirina con codeína cada 4 horas. En los accidentes hematológicos, la cortisona también será útil, se indicará un recuento globular y si es necesario puede efectuarse una transfusión de 500 centímetros cúbicos de sangre total.

En el shock anafiláctico el tratamiento será más intenso: se hará inhalar al enfermo oxígeno puro; se usará la epinefrina en solución al milésimo por vía intramuscular, intravenosa, o directamente en la aurícula derecha del corazón (0,25

centímetros cúbicos); de acuerdo al estado del paciente se repetirá la operación a los 4 ó 5 minutos. Puede administrarse también 1 a 2 centímetros de una droga anti-histamínica como ser la clorofeniramina, también podrá hacerse en los casos muy severos por vía intravenosa. La cortisona o la corticotropina (ACTH) 20 ó 30 miligramos esta última puede utilizarse por vía intramuscular o intravenosa. Puede recurrirse también al plasma o al suero fisiológico con 5% glucosa intravenosa, administrando muy lentamente. También son muy útiles como anti-histamínico el Fenergan, el Alercur o la Polaramina.

En particular en los casos muy moderados tales como: enrojecimiento de cara, palpitaciones, sudoraciones, etc. usados por vía oral también da buen resultado la amnofilina o el sulfato de fedrina ($\frac{1}{2}$ cápsula cada 4 a 6 horas). El Aerosol en una solución de hidroclorato de epinefrina (1 en 100 ó 1 en 200) es útil en caso de accidente tipo asmático o también puede usarse la Cortisona por vía oral 10 a 25 miligramos cada 2 ó 3 horas y seguir la medicación en dosis decreciente hasta la desaparición total de los síntomas. No debemos olvidar que el edema agudo de laringe puede exigir la intubación o mismo una traqueotomía de emergencia.

CONCLUSIONES. — De la encuesta de Welsh y colaboradores se deduce que el mayor número y las acciones más serias de accidentes presentados fueron provocados por la penicilina.

El accidente más frecuente fue el shock anafiláctico y fue fatal en un 9% de casos. El mayor número de reacciones a la penicilina ocurrió cuando la droga fue administrada por vía intramuscular. En orden de frecuencia y siguiendo al shock anafiláctico se observó: Sobre infección, reacciones cutáneas, discrasias sanguíneas, edema angio-neurótico con compromiso en tractus respiratorio pudiendo ser todas ellas de peligro vital. Los antibióticos de amplio espectro causaron muy pocas reacciones adversas y todas ellas fueron clasificadas como de poca intensidad. La tetraciclina fue la que provocó más casos de sobre infección, entre ellos la enterocolitis en un 75%.

Todo esto nos hace insistir en la conveniencia de un cuidadoso estudio del caso en cuestión, evitando el uso indiscriminado de la penicilina y en aquellos casos en que exista una duda respecto a sus usos, de no ser indispensable, sustituirla por antibióticos de amplio espectro como ser eritromicina, las tetraciclinas o la terramicina y no olvidar el uso de las sulfas o de las medicaciones biológicas (vacunas) cuando ello sea posible.