

COMPLICACIONES DE LA TERAPEUTICA ANTIBIOTICA

por el

PROF. GEORGES BICKEL

Ginebra

El empleo de los antibióticos ha dado feliz solución a muchos problemas relacionados con las enfermedades infecciosas, pero ha suscitado también nuevas preocupaciones. Entre éstas, los efectos secundarios de los antibióticos constituyen una de las más importantes.

Independientemente de su acción antimicrobiana directa, los antibióticos, especialmente los que se administran a fuertes dosis, de manera prolongada, son susceptibles de ejercer sobre el organismo humano diversas acciones.

Tales efectos pueden estar relacionados con un proceso alérgico, con la acción tóxica sobre ciertos órganos, con la brutal liberación de endotoxinas microbianas, más a menudo aún con el desarrollo de una flora bacteriana de sustitución o con la destrucción masiva de ciertos microbios intestinales generadores de vitaminas.

I. MANIFESTACIONES ALÉRGICAS

Son particularmente frecuentes con la penicilina, y según las condiciones en que se desencadenen, unas veces son de tipo de urticaria o de una enfermedad suérica, otras el de una dermatitis eczematoide. Más raramente se observan manifestaciones articulares aisladas, fiebre, tumefacciones ganglionares, púrpura, y a veces síntomas de *shock* anafiláctico.

Esta última complicación se presenta en ocasiones de manera brutal, conociéndose, hasta el día, una cincuentena de casos mortales, contando sólo los que han sido objeto de publicación.

Las manifestaciones de sensibilización a la penicilina son particularmente frecuentes en el curso de la segunda semana de tratamiento. También pueden presentarse más tardíamente, con ocasión de una segunda o tercera cura con el antibiótico, o pueden exteriorizarse de manera precoz, en los primeros días de tratamiento e incluso tras la primera inyección. Es probable que estas reacciones precoces traduzcan una sensibilización latente, debida a una infestación de la piel por un dermatofito, que posea un antígeno común con la penicilina.

Frecuentemente, la sensibilización a la penicilina se manifiesta, no tras la inyección por infección médica o quirúrgica, sino tras aplicaciones cutáneas, en instilación nasal o conjuntival, en aerosol, y más a menudo aún tras la administración en forma de gragea, ya que el contacto íntimo y prolongado con la mucosa buco-faríngea, produce en gran número de sujetos tratados por afecciones relativamente benignas, gingivitis, estomatitis, rinitis, conjuntivitis o dermatitis alérgicas, manifestaciones a veces tenaces, sobre todo cuando, al desconocer el efecto nocivo del antibiótico, se insiste en la terapéutica con el mismo, a veces en dosis elevadas y repetidas. Tales reacciones alérgicas locales, frecuentemente, tienen el inconveniente de acompañarse de una sensibilización general latente, susceptible de comprometer, de manera irremediable, las posibilidades de un tratamiento ulterior por inyectables.

Las manifestaciones alérgicas de la estreptomycinina son menos ruidosas que las de la penicilina. Corrientemente se traducen por una eosinofilia sanguínea aislada, que se presenta en el 50 por 100 de los sujetos a quienes se les ha suministrado el antibiótico por inyección.

Entre las reacciones clínicas más frecuentes, se da una dermatitis de contacto, que no solamente afecta a los enfermos, sino que también a los enfermeros y al personal de laboratorio encargado de manejar el producto. Se trata de lesiones eczematiformes, que se inician a nivel de las manos o antebrazos, alcanzando seguidamente el cuello, los párpados y las regiones periorbitarias, susceptible de propagarse a las conjuntivas y de acompañarse de hinchazón general de la cara. Su aparición suele ser entre el segundo y duodécimo mes del contacto con la droga.

Asimismo puede observarse en los enfermos que reciben estreptomycinina en inyección una *erupción escarlatiniforme* o un eritema *máculopalposo*, fuertemente pruriginoso. Este eritema generalmente es precoz, presentándose del séptimo al noveno día del tratamiento, pudiendo acompañarse de fiebre y artralgias; por lo regular desaparece a los tres o cuatro días de interrumpir el tratamiento. Fácilmente controlable por los anti-histamínicos, este eritema estreptomycinico no constituye obstáculo para proseguir el tratamiento más que en raras ocasiones. Pero debe prestársele atención, ya que de un día a otro puede transformarse en una *eritrodermia exfoliativa* de bastante gravedad.

Contrariamente a la penicilina y a la estreptomina, los antibióticos del tipo de la *aureomicina*, *terramicina*, *cloromicetina* y *eritromicina*, sólo raramente dan lugar a complicaciones alérgicas importantes. Es de señalar el hecho de que la sensibilización general no se efectúa cuando el medicamento es dado por vía bucal, más que tras la ingestión de dosis bastante más elevadas que las que sensibilizan por vía inyectable. Se ha observado, en sujetos tratados por uno u otro de estos antibióticos, la aparición eventual de urticaria, fiebre, estomatitis y reacciones asmátiformes.

II. REACCIONES DE TIPO JARISCH-HERXHEIMER

Estas reacciones, atribuidas a la liberación brutal de toxinas por virtud de destrucciones microbianas masivas, han sido observadas con ocasión de un *tratamiento penicilínico de la sífilis*. Se caracterizan por un acceso febril pasajero, que se presenta a las dos o tres horas de la primera inyección, en casi la mitad de los enfermos tratados. La fiebre alcanza la máxima algunas horas más tarde y desaparece por lo regular a las veinticuatro horas.

Se ha intentado atenuar estas reacciones por la administración de dosis progresivas de penicilina, pero con esta técnica no siempre se ha conseguido evitar los accidentes. También se ha intentado hacer preceder la cura penicilínica de unas inyecciones de bismuto, método éste cuya eficacia ha sido puesta en duda por algunos autores.

Incidentes semejantes a la reacción de Herxheimer se han observado en el curso del tratamiento de la *brucelosis* por la *aureomicina* y con ocasión del tratamiento de la *fiebre tifoidea* por la *cloromicetina*, sobre todo en aquellos pacientes que reciben dosis de ataque superiores a cuatro gramos por día. Tales accidentes han desaparecido prácticamente desde que la dosis de ataque tanto en fiebre tifoidea como en brucelosis, se ha rebajado a tres gramos.

MANIFESTACIONES TÓXICAS

En los tuberculosos tratados con estreptomina se presenta una disfunción vestibular o sordera nerviosa. Las manifestaciones tóxicas son más habituales todavía con la bacitracina, neomicina, viomicina y las polimixinas. Cada producto posee su agresividad propia, que se manifiesta de manera electiva, por el sistema nervioso (estreptomici-

na), al nivel del hígado (aureomicina) o aun sobre los riñones (estreptomicina) o sobre el sistema hematopoiético (cloromiectina).

I. *Complicaciones nerviosas.*

Tales complicaciones pueden condensarse en dos grupos principales: unas están relacionadas con la administración intrarraquídea de productos difícilmente tolerados por el neuro-eje; otras traducen la afectación tóxica electiva del octavo par de los nervios craneales.

La efectación tóxica del octavo par craneal—el mayor inconveniente de la terapéutica estreptomicínica—se observa excepcionalmente desde que se ha reducido a dos o tres gramos por semana, la posología de la mayor parte de los casos de tuberculosis. Señalemos que la dihidroestreptomicina, de la que se esperaba sería inofensiva para el sistema nervioso, no consttiuye en realidad más que una protección engañosa frente a los accidentes del octavo par. Por ello, este producto debe ser estrictamente reservado a los tratamientos de corta duración, así como a los tuberculosos intolerantes a la estreptomicina.

Las *reacciones nerviosas locales* se han señalado en los tratamientos antibióticos efectuados por vía intrarraquídea. La penicilina y estreptomicina, cuando entran en íntimo contacto con los centros nerviosos, pueden desencadenar una acción irritante, que se traduce por accidentes convulsivos o por manifestaciones paralíticas y comatosas. Asimismo es de interés estudiar la probable tolerancia de cada individuo, comenzando por una dosis de 10 a 20.000 unidades de penicilina y de 50 miligramos de estreptomicina, si bien tal precaución no es de absoluta seguridad, por lo que actualmente algunos autores, salvo casos de urgencia absoluta, han renunciado a inyectar los antibióticos por vía intrarraquídea.

2. *Complicaciones hepáticas.*

Algunos autores han atribuído a la penicilina y estreptomicina las ictericias que a veces presentan los enfermos tratados con dichos antibióticos. Tales ictericias son excepcionales desde que se procura la máxima esterilización del material inyector, admitiéndose hoy que en tales casos se trata de *hepatitis de inoculación*.

Distinta es la significación de las manifestaciones de padecimiento hepático que han sido registradas, aunque de manera excepcional, en los pacientes sometidos a tratamientos intensivos por la *aureomicina*,

sobre todo cuando se combinan las vías bucal e intravenosa. Se observa, según la gravedad de la afectación del hígado, ya una ictericia, ya una hepatomegalia, ya una simple perturbación del funcionalismo hepático. Estos accidentes se observan muy rara vez desde que la dosis cotidiana máxima de aureomicina ha sido rebajada a uno o dos gramos.

3. *Complicaciones sanguíneas*

Anemias ligeras de tipo hipocromo o normocromo han sido observadas en gran número de sujetos que de manera prolongada habían recibido antibióticos de diversos tipos. En tales casos es difícil precisar si la causa radica en el proceso infeccioso, en la carencia nutritiva o en la acción tóxica del propio medicamento.

Los accidentes sanguíneos graves son atribuibles, principalmente, a dos medicamentos: la *estreptomina*, cuyo empleo prolongado puede dar lugar a granulocitopenias y a trombocitopenias, más o menos temibles, pero felizmente excepcionales; la *cloromicetina* es susceptible de provocar accidentes brutales de anemia aplástica aguda, difícilmente curables. De aquí que ciertos autores estimen hoy que la cloromicetina debe quedar reservada para el tratamiento de la fiebre tifoidea y de aquellos estados infecciosos que no puedan mejorarse por ningún otro antibiótico.

IV. SUPERINFECCIONES MICROBIANAS Y MICÓICAS

Con bastante frecuencia, en el curso de los tratamientos por antibióticos se producen cambios profundos de la flora microbiana, de tal forma que aunque desaparezcan los gérmenes sensibles al antibiótico utilizado persisten y se multiplican los microorganismos que le son resistentes, dando motivo a un nuevo estado infeccioso.

Las primeras observaciones de este tipo fueron recogidas en 1943, al observar que la administración de penicilina llevaba consigo la desaparición rápida de microorganismos gram positivos, agentes principales de infección de las heridas, mientras que, en cambio, con frecuencia se producía una pululación de colibacilos o de bacilos piocianicos, gérmenes refractarios a la acción del antibiótico.

El mismo fenómeno de superinfección puede observarse en las quimioterapias por infecciones médicas. Así, ha podido observarse

el desarrollo de una bronconeumonía en sujetos que habían recibido penicilina con ocasión de una difteria o de una neumonía banal. Desde que los antibióticos se utilizan en gran extensión, la frecuencia de las superinfecciones se ha multiplicado. La aureomicina, la terramicina y la cloromicetina, que se administran casi exclusivamente por vía bucal y las que permanecen largo tiempo en intestino grueso, determinan una esterilización parcial del tubo digestivo, en tanto que se multiplican los gérmenes que escapan de dichos antibióticos.

El descubrimiento sucesivo de nuevos medicamentos actuando de manera electiva sobre gérmenes gram positivos, ha permitido, hasta aquí, el combatir de una manera eficaz este aumento de resistencia del estafilococo dorado, pero puede preguntarse, sin embargo, si no está próximo el tiempo en que la tenacidad del microbio, en esta lucha por la existencia, se sobrepondrá al ingenio del terapeuta.

V. EN LA CAVIDAD BUCAL

Simultáneamente a estas modificaciones de la flora microbiana, a menudo se produce en la cavidad bucal y también en el intestino una *proliferación excesiva* de la *flora fúngica*, en particular del *Aspergillus* y de la *Candida albicans*, agente patógeno del *muguet*. Estos gérmenes tienden entonces a extender el dominio de su zona habitual y a hacerse patógenos, dando lugar a episodios de estomatitis, glositis, esofagitis, gastro-enteritis y recto-colitis, particularmente tenaces. También pueden franquear los límites del tubo digestivo, provocando la aparición de bronquitis, neumonías, cisto-pielitis, vaginitis, endocarditis, meningitis y hasta septicemias micósicas.

Es probable que estas superinfecciones micósicas, aunque sean favorecidas por la desaparición de la flora microbiana habitual, no se produzcan más que cuando el desfallecimiento del huésped permite la pululación del *Aspergillus* o de la *Candida albicans*. Importa no olvidar al estudiar la patogenia de las superinfecciones que la enfermedad es siempre un fenómeno complejo, en el que las reacciones del huésped juegan un papel no menos importante que la agresividad del microbio. Asimismo debe tenerse en cuenta que la flora de sustitución provoca una nueva enfermedad, no solamente en razón de su virulencia exaltada, sino que también parece que ella se desarrolla sobre un terreno debilitado por una afección preexistente, desprovisto de una resistencia eficaz.

VI. DESFALLECIMIENTO EN LA ELABORACIÓN DE VITAMINAS

Es sabido que el organismo humano, como el de la mayor parte de los animales, encuentra en los productos elaborados por ciertas bacterias intestinales una parte de las vitaminas que le son necesarias. Por esta razón, agregando a la alimentación de ciertos roedores una adecuada cantidad de sulfamidas insolubles, se provoca en los mismos la aparición de una anemia con granulocitopenia, consecuencia directa de una inhibición de la síntesis intestinal del ácido fólico.

Manifestaciones del mismo orden pueden producirse con ocasión de la quimioterapia antiinfecciosa, particularmente cuando los antibióticos se administran por vía bucal, provocando la inhibición de la flora microbiana generadora de diversos elementos del complejo vitamínico B.

Este mecanismo puede jugar papel en el desarrollo de las anemias de la cloromicetina y en la génesis de las glositis y queilitis de la aureomicina y terramicina (síndrome de la lengua negra), no siendo capaz de prevenir completamente el desarrollo de estas lesiones la administración masiva de vitaminas del grupo B, aunque se administren a dosis masivas, ya sea por vía parenteral o por ingestión.

Es, desde luego, probable que las modificaciones de la flora intestinal provocadas por los antibióticos, sólo raramente entrañen carencias vitamínicas significativas; sin embargo, es indiscutible que la disminución de vitaminas sintetizadas en el tubo digestivo ejerce importantes repercusiones sobre el comportamiento de la flora intestinal misma. Las vitaminas del grupo B juegan en la multiplicación de ciertas especies microbianas el papel de *factores de crecimiento*, aun cuando ciertas bacterias perezcan ante la acción de estos factores. La desaparición de los microbios elaboradores de vitaminas repercute sobre la vitalidad de otros gérmenes, activando la esterilización del tubo digestivo y preparando, de tal modo, el terreno a las superinfecciones. (Act. Méd.)