

Síndrome de Nicolau posterior a la inyección de penicilina intramuscular

Recibido: 30/08/2011 Aceptado: 20/10/2011

Ignacio Javier Gandino*, Bruno Javier Majul*, Jimena Nuñez†, Martín Ravagna‡, Sebastián Andrés Muñoz*, Marta Gianni*.

Resumen El síndrome de Nicolau se produce por la inyección intra-arterial accidental de sustancias de aplicación intramuscular. Se caracteriza por dolor inmediato en el sitio de la inyección, seguido de alteraciones cutáneas locales y posterior desarrollo de embolias en las extremidades que generan daño isquémico tisular pudiendo llevar a la necrosis. En general se ha adjudicado a la penicilina G benzatínica intramuscular, aún con técnica de aplicación adecuada, como responsable de este síndrome. Este fármaco sigue siendo de elección en una gran cantidad de enfermedades infecciosas; dentro de sus efectos adversos no alérgicos se destacan las complicaciones vasculares como las más frecuentes. Reportamos un paciente con sífilis tratado con penicilina G benzatínica intramuscular que presentó efectos adversos neurovasculares.

Palabras clave: Penicilina G Benzatínica, embolia intra-arterial, efectos adversos.

Introducción

La penicilina G es un antibiótico betalactámico que pertenece al grupo de las penicilinas. Es la única penicilina natural que se utiliza en la clínica y sigue siendo el fármaco de elección para el tratamiento de una variedad de enfermedades infecciosas (1).

Su mecanismo de acción es a través de la inhibición de la síntesis de la pared bacteriana, lo que favorece la lisis osmótica del microorganismo. Se la considera de gran seguridad ya que las células eucariotas carecen de pared. Básicamente, inhibe de forma irreversible las proteínas ligadoras de penicilinas (carboxipeptidasa y transpeptidasa) encargadas de la etapa final de la síntesis de la pared bacteriana (2).

Actualmente su utilización en la clínica se reserva para infecciones estreptocócicas (faringitis, amigdalitis, escarlatina, impétigo, erisipela, endocarditis, etc.), ántrax, sífilis, listeriosis, tétanos e infecciones de piel y partes blandas (gangrena gaseosa) entre otras.

*Servicio de Clínica Médica "División A".

†Servicio de Infectología.

‡Servicio de Traumatología y Ortopedia.

Hospital General de Agudos Juan A. Fernández, Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina.

AUTOR PARA CORRESPONDENCIA

Ignacio Gandino, Servicio de Clínica Médica División "A", Hospital General de Agudos Juan A. Fernández. Cerviño 3356. (C1425AGP) CABA, Argentina.
ignacio_gandino@hotmail.com

También es empleada para la prevención de fiebre reumática y en contactos sexuales con personas infectadas con sífilis (1).

A pesar de ser un medicamento considerado de baja toxicidad, sus efectos adversos son múltiples y bien descriptos. Las reacciones de hipersensibilidad son los más comunes entre las cuales destacan: exantema, prurito, urticaria, fiebre, escalofríos, anafilaxia, enfermedad del suero, edema laríngeo, angioedema, dermatitis y nefritis intersticial. Con menor frecuencia se puede observar anemia hemolítica, leucopenia, trombocitopenia, elevación de transaminasas y diarrea por *Clostridium difficile* (1, 2).

La administración intramuscular de penicilina G benzatínica debe ser realizada en el cuadrante superior externo del glúteo con cuidado para evitar la inyección venosa, arterial, o cercana a nervios periféricos. Siempre se debe aspirar antes de suministrarla para asegurar que la aguja no esté dentro de un vaso sanguíneo (3, 4). Es importante destacar que las suspensiones de penicilina G son muy viscosas lo que puede causar efectos neurovasculares severos que muchas veces dejan secuelas o pueden evolucionar a la gangrena (5).

A continuación presentamos un paciente con sífilis que luego de la administración intramuscular de penicilina G benzatínica con técnica de aplicación adecuada evolucionó con efectos neurovasculares.

Caso clínico

Paciente de sexo masculino de 34 años de edad con antecedentes de hepatitis B y HIV reactivo (CD4 700 células/mm³ y carga viral indetectable) que concurrió al hospital de día para recibir la cuarta dosis de penicilina G benzatínica intramuscular por diagnóstico de sífilis. Inmediatamente luego de su aplicación en la región glútea derecha (cuadrante supero-externo) y con técnica adecuada (previa aspiración), presentó impotencia funcional del miembro inferior ipsilateral. Agregó posteriormente fiebre y una mácula violácea en el sitio de inyección que en pocas horas se extendió al muslo, pierna, pie y testículo homolateral. Las lesiones se presentaron salteadas, de aspecto violáceo principalmente en el pie derecho (Figura 1). El valor de creatina-fosfoquinasa (CPK) fue de 68.000 U/l. La resonancia magnética nuclear (RMN) mostró fenómenos inflamatorios en varios grupos musculares de la región glútea y muslo derechos compatibles con miositis (Figura 2).

Se interpretó como una fascitis necrotizante procediéndose al debridamiento quirúrgico con toma de cultivos. Comenzó tratamiento antibiótico empírico con ceftriaxona y clindamicina.



Figura 1. Lesiones violáceas en región glútea y pie derecho. Se observan salteadas lo que sugeriría su origen embólico.

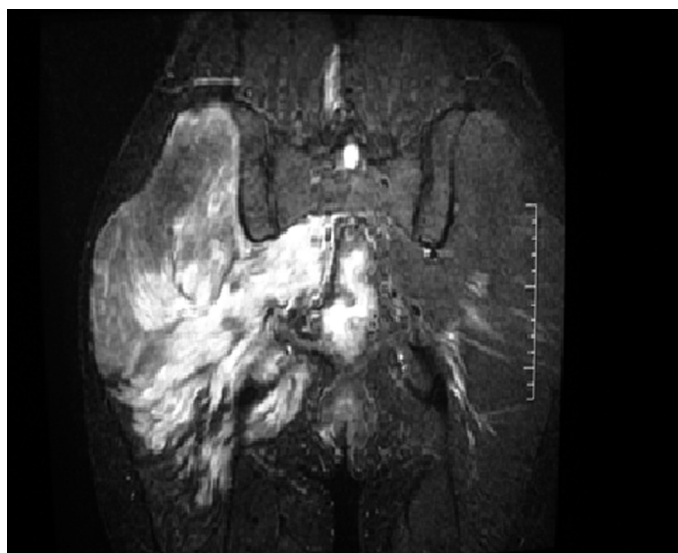


Figura 2. RMN de región glútea derecha. Imagen hiperintensa en T2 que destaca la presencia de fenómenos inflamatorios/edema compatibles con miositis.

Evolucionó tórpidamente, con lenta recuperación de la motilidad del miembro inferior derecho y progresivo descenso de la CPK. Los cultivos del material quirúrgico resultaron negativos.

Catorce días después comenzó con dolor testicular derecho, macrohematuria intermitente y eyaculación

hemorrágica. La ecografía mostró testículo derecho de tamaño y ecogenicidad disminuida, visualizándose en su interior imagen hipoeoica no vascularizada de bordes irregulares y ecos en su interior. Vasos del cordón espermático permeables. Urocultivo negativo, CA19-9 y alfa-fetoproteína dentro de valores normales. Por persistencia de la sintomatología se realizó exploración quirúrgica con orquiectomía derecha. La anatomía patológica mostró parénquima testicular homogéneo grisáceo y epidídimo sin alteraciones, compatible con necrosis isquémica y hemorragia testicular.

Finalmente fue externado con indicación de rehabilitación kinesiológica debido a la secuela motora presente en el miembro inferior afectado que le dificultaba la marcha.

Discusión

La inyección intra-arterial accidental de ciertos fármacos cuya vía de aplicación es la intramuscular puede generar el denominado síndrome de Nicolau. Esta complicación si bien infrecuente ha sido asociada al uso de penicilina G benzatínica intramuscular aplicada en la región supero-externa del glúteo. Su presentación clínica incluye dolor local inmediato a la inyección, seguida de edema y alteración de la coloración cutánea local.

Con menor frecuencia se puede observar isquemia y posterior necrosis de la extremidad inferior ipsilateral como consecuencia de la embolización del material administrado (6).

La inyección intra-arterial de penicilina G benzatínica es poco habitual, pero puede generar efectos adversos graves. Es de remarcar que aún con una buena técnica de aplicación, algunas veces no es posible aspirar sangre cuando el bisel de la aguja se encuentra en la luz de un vaso (7).

Si bien la fisiopatología de este fenómeno no está del todo aclarada, posiblemente se deba a vasoespasmo reflejo por liberación local de noradrenalina o a la misma viscosidad del preparado. La importancia de este hecho radica en que su inyección arterial generaría lesión local y a distancia, producto de embolias de la sustancia viscosa. Se cree que el fluido seguiría un camino retrogrado superando la presión de la inyección a la presión intra-arterial, pudiendo de esta manera llegar a la bifurcación de las arterias ilíacas (7).

Un hecho que apoya esta hipótesis es la presencia en el examen clínico de los pulsos arteriales conservados en el miembro inferior afectado, característico de esta complicación, que sugiere como mecanismo de acción el de la microembolización (8).

Dos factores predisponentes para esta complicación son, por un lado la edad (mayor incidencia en menores de dos años) y por el otro la masa muscular disminuida (desnutridos) (7).

De Castro Miranda et al en una revisión (5) sobre los efectos adversos no alérgicos de la penicilina G benzatínica destaca a las complicaciones vasculares como las más frecuentes (42,1%), seguidos por los neurológicos (29,1%). Las primeras incluyen cambios de coloración en la piel, calor, edema local, pulso ausente/disminuido, extremidades frías e isquemia. Dentro de los neurológicos se describen las alteraciones de los reflejos osteotendinosos, atonia/hipotonía, alteraciones de la sensibilidad, afección esfinteriana rectal o vesical, parálisis/plejía de las extremidades y caída del pie. Las complicaciones sistémicas representan el 18,7%, las cuales son dolor, fiebre, sudoración, problemas respiratorios, taquicardia y paro cardíaco. Las afecciones del sistema nervioso central constituyen el 10,1%, siendo excitación psicomotriz, deterioro del sensorio, delirio, ilusiones y convulsiones.

Con respecto a su evolución clínica hasta el 33,3% de los casos puede terminar en la gangrena requiriendo la amputación de piernas, pies o dedos. Con menor frecuencia, los pacientes pueden quedar con secuelas tales como dificultad para caminar e incontinencia rectal o urinaria (5).

Conclusiones

El síndrome de Nicolau implica un importante desafío diagnóstico y terapéutico por su baja frecuencia y su forma impredecible de presentación dado que puede producirse aún con una técnica de administración adecuada de la inyección intramuscular.

Es importante remarcar que esta complicación conlleva una morbilidad significativa pudiendo terminar en la amputación de piernas, pies, dedos, o incluso en la orquiectomía.

Por último, este hecho entre otros debería motivar el uso racional del antibiótico evitando su indicación innecesaria, principalmente en la población de riesgo.

Referencias

1. Goodman and Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 9ª ed. México, Interamericana McGraw-Hill, 1996.
2. Marín M, Gudiol F. Antibióticos betalactámicos. Enferm Infecc Microbiol Clin 2003; 21(1):42-55.
3. Smith-Temple J, Johnson J. Nurses' Guide to Clinical Procedures. 6th edition. Lippincott Williams & Wilkins, 2009.
4. Esteve J, Mitjans J. Enfermería. Técnicas clínicas. Madrid: McGraw-Hill Interamericana, 2002.
5. Maria do Carmo de Castro Miranda, Rozenfeld S, Pacheco de Oliveira S. A systematic review of the non-allergic adverse reactions following benzathine benzyl penicillin injection. J Vasc Br 2004; 3(3):253-60.
6. Wronecki K, Czernik J. Das Nicolau-Syndrom bei Kindern. Z Kinderchir 1981; 32:367-70.
7. Reacciones adversas graves relacionadas con la inyección intramuscular de penicilina benzatínica. Ministerio de Salud. Dirección Provincial de Bioquímica, Farmacia y Droguería Central. Programa Provincial de Farmacovigilancia. Boletín Informativo: N° 24/08. Diciembre 2008.
8. Poblete RS, Draper SJ, Lobo SM, Erzuriz JMG. Embolia arterial aguda por penicilina benzatína. Rev Medica Chilena 1986; 114:561-5.

Nicolau`s syndrome after benzathine penicillin intramuscular injection

Summary Nicolau`s syndrome occurs as a result of intra-arterial accidental injection of intramuscular drugs. The clinical presentation includes immediate pain followed by skin local changes and extremities embolism that may lead to necrosis. Intramuscular Benzathine penicillin has been associated with this syndrome, even with adequate injection technique. This drug is of choice for a wide variety of infectious diseases; the most common non-allergic adverse events are vascular. We report here a syphilitic patient who suffered neurovascular adverse effects after intramuscular penicillin G benzathine application.

Key words: Penicillin G Benzathine; intra-arterial embolism; adverse events.