

Instituto de Hematología e Inmunología

## LA PENICILINA Y SUS DERIVADOS COMO AGENTES DESENCADENANTES DE LA RESPUESTA INMUNE

Lic. Yulién Alpízar Olivares

### RESUMEN

---

Con el uso de la penicilina y sus derivados aparecen comúnmente reacciones de hipersensibilidad. Con el fin de caracterizarlas, se estudia la estructura química de estos antibióticos y su influencia en dichas reacciones. Existen factores que pueden predisponer al desarrollo de estos efectos adversos, entre los que se encuentran la gran heterogeneidad en la restricción por el sistema principal de histocompatibilidad (SPH), el fenotipo de los clones celulares reactivos a estas drogas y el patrón de citocinas que se liberan. Todo lo anterior da origen al cuadro clínico tan diverso que exhiben las reacciones causadas por estos fármacos. La profundización en el conocimiento de los mecanismos que condicionan estas respuestas constituye un reto para los investigadores en el campo de la inmunología.

*Descriptor DeCS:* PENICILINAS/efectos adversos; HISTOCOMPATIBILIDAD; ALERGIA E INMUNOLOGIA.

---

En la actualidad, cada día es más amplio el arsenal de nuevos antibióticos disponibles para el tratamiento de los diferentes procesos infecciosos. No obstante, la penicilina y sus derivados constituyen drogas de primera línea en muchos de estos procesos.

Estos antibióticos no son relativamente tóxicos, inclusive a altas dosis; sin embargo, su uso frecuente conduce a la aparición de reacciones de hipersensibilidad que pueden definirse como aquellas donde aparece una respuesta inusual tras la administración de un medicamento o producto biológico, después de que el paciente se ha puesto en contacto con concentraciones normales de

este en una o más ocasiones anteriores (contacto sensibilizante y contacto desencadenante).<sup>1</sup>

La inmensa mayoría de los medicamentos se comportan como haptenos, es decir, son capaces de desencadenar la respuesta de hipersensibilidad cuando se combina con macromoléculas, principalmente proteínas endógenas. Muchas veces no es el medicamento en sí quien se une a estas macromoléculas, sino sus metabolitos o las impurezas que estos contienen.<sup>1</sup>

Existen 4 tipos de reacciones de hipersensibilidad descritas por *Coombs* y

Gell en 1963: tipo I o inmediata, tipo II o citotóxica dependiente de anticuerpos, tipo III o mediada por complejos inmunes y tipo IV o retardada. Tanto la penicilina como sus derivados son capaces de desencadenar todas estas reacciones, lo que habla de su gran poder reactivo.<sup>2</sup>

Además de la prueba cutánea, la medida de la respuesta proliferativa de las células T a estos medicamentos *in vitro* a través de la prueba de transformación linfoblástica mediante criterio morfológico o con timidina tritiada, es el método más común usado para demostrar una sensibilización previa *in vivo* de células T específicas.<sup>3,4</sup>

Se han realizado diferentes investigaciones acerca del fenotipo de las células T respondedoras y su patrón de citocinas, así como de la participación de enzimas mitocondriales, por ejemplo: citocromo P450 en el metabolismo de las drogas. Se conoce por estos estudios que algunos medicamentos pueden interactuar con proteínas y enzimas que potencian el metabolismo de esas drogas y alteran su inmunogenicidad, lo que influye en el desarrollo de la respuesta inmune.<sup>5,6</sup>

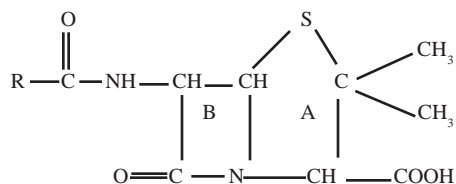
En este trabajo se realiza una revisión del papel del sistema inmune en el desarrollo de las reacciones de hipersensibilidad frente a la penicilina y sus derivados.

## ESTRUCTURA QUÍMICA Y FUNCIÓN DE LAS PENICILINAS

La estructura química básica de la penicilina consiste en un anillo de tiazolidina (A) unido a un anillo β-lactámico (B), al que está unido una cadena lateral (R). El núcleo de la penicilina en sí es el principal requerimiento estructural

para la actividad biológica. La cadena lateral determina muchas de las características antibacterianas y farmacológicas de un tipo determinado de penicilinas.

La estructura química de la penicilina es la siguiente:



Los antibióticos β-lactámicos producen efectos característicos sobre las bacterias, estos actúan sobre enzimas sintetizadoras de la pared celular de los microorganismos sensibles y provocan el engrosamiento de esta pared y su lisis posterior.<sup>7</sup>

Los metabolitos que se derivan de la molécula intacta de penicilina actúan como haptenos a través de su unión de tipo covalente, con las proteínas endógenas, preferentemente por ataques a los grupos ε-amino de la lisina de estas proteínas. El intermediario antigénico de las penicilinas es el ácido peniciloil (determinante mayor) que se forma al abrirse el anillo β-lactámico. El 95 % de la droga unida a los tejidos aparece en esta forma. Dicho ácido, conjugado con un *carrier* inmunogénico (poli-L-lisina), es uno de los agentes más usados en las pruebas cutáneas. Además hay otros determinantes menores, que incluyen al benzilpeniciloato y la amina-benzilpeniciloil. Todos estos productos se forman *in vivo* y pueden también encontrarse en las soluciones de penicilina preparadas para su administración.<sup>8-11</sup>

Los términos determinante mayor y menor se refieren a la frecuencia con la que aparecen los anticuerpos frente a estos haptenos y no a la intensidad de la reacción.

## REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD A LAS PENICILINAS. CARACTERÍSTICAS

Este tipo de reacciones es el efecto adverso más común que aparece con el uso de este antibiótico. Sus síntomas varían ampliamente: anafilaxia, enfermedad del sueño, anemia hemolítica, enfermedades renales, angioedema, urticaria, vasculitis y otros, y pueden llegar a ocasionar la muerte.<sup>12</sup>

La mayor frecuencia de reacciones de hipersensibilidad aparece en los jóvenes y personas de mediana edad, no así en niños y ancianos, lo que está relacionado con la capacidad de respuesta del sistema inmune; la vía de administración más frecuente con la cual aparecen estas reacciones es la endovenosa, y raramente ocurre cuando se administra por vía oral.<sup>13</sup>

Para desarrollar la reacción se necesita de una exposición inicial al medicamento o sus determinantes antigénicas, que puede ser ambiental u ocupacional. Por ejemplo: al ingerir leche o carne de animales tratados con penicilina, a través de la leche materna o por el contacto con la droga al administrarla. Se ha observado además que la posibilidad de experimentar reacciones adversas tiende a disminuir con el tiempo transcurrido desde la última exposición al medicamento.<sup>14,15</sup>

## LAS PENICILINAS Y LA DINÁMICA DE LA RESPUESTA INMUNE

La respuesta inmune es el conjunto de fenómenos en virtud de los cuales el reconocimiento de un antígeno, da lugar a la producción de moléculas o células capaces de unirse a él con la misma especificidad. Estos productos finales dan lugar a la reacción inmune, detectables *in*

*vitro* y capaz de producir *in vivo* la eliminación acelerada del antígeno y efectos favorables o perjudiciales, según los casos, para el individuo en que se desarrolla.<sup>16</sup>

Ha sido posible obtener clones de células T específicas a las penicilinas de individuos alérgicos a ella. Los clones aislados son heterogéneos en relación con el fenotipo, a la restricción con respecto al SPH y al patrón de citocinas liberadas después de la estimulación (tabla ).<sup>17</sup>

En contraste con los antígenos proteicos convencionales, la penicilina tiene la capacidad de unirse a diferentes tipos celulares independientemente del mecanismo de captura del antígeno, es decir, debido a que se comporta como un hapteno, su presentación antigénica a las células T no está restringida a una célula presentadora de antígeno clásica. Se ha sugerido que es precisamente esta presentación no clásica quien conduce a la activación de clones de células T específicas a las penicilinas, lo que da origen al cuadro clínico tan diverso de las alergias a dichas drogas y sus manifestaciones en diferentes órganos.<sup>18,19</sup>

En una investigación realizada con el fin de conocer cómo son presentados los péptidos inmunogénicos que de la droga se derivan, se aislaron células T provenientes de personas sensibles a estos medicamentos, las cuales fueron estimuladas con penicilina, oxacilín, ampicilín y antígenos solubles (tuberculina y toxoide tetánico), antígenos virales (virus de Epstein-Barr) e influenza tipo A. Los resultados de este estudio demostraron una estimulación de subpoblaciones de células T que recuerda más a una reacción frente a antígenos virales que a antígenos solubles. Estos resultados sugieren que los péptidos antigénicos son presentados a las células T como lo son las proteínas virales. Esto tiene gran importancia, ya que corrobora la semejanza en el cuadro clínico

TABLA. Heterogeneidad de la respuesta inmune en la reacción de hipersensibilidad a las penicilinas

Subpoblaciones de células T respondedoras	Clones de células CD4 <sup>+</sup> y CD8 <sup>+</sup> en niveles variables
Haplotipos del SPH	DR52 (89,4 %), DR3 (36,8 %), A2 (35%) DR4 (10 %)
Detección de anticuerpos frente al determinante mayor	IgM (64 %), IgG (13 %), IgM e IgG (5 %)
Patrón de citocinas	Concentraciones altas de I12, INF y TNF
Tipo de respuesta	Concentraciones variables de I14 e I15 TH1 y TH2 (sin predominio característico)

que produce el uso de estos antibióticos y las enfermedades virales. Un ejemplo de esto lo constituye el hecho de que las reacciones dermatológicas que aparecen con el uso de esos antibióticos, son similares a los síntomas en piel con que cursan las enfermedades virales.<sup>20</sup>

Numerosos datos sugieren que la penicilina y sus derivados son capaces de unirse a los antígenos del SPH, pero aún no está claro cómo ocurre dicha unión. Esta unión puede identificar un único mecanismo patogénico para las reacciones de hipersensibilidad a los β-lactámicos, ya que existe de manera general una analogía en los haplotipos de pacientes sensibles. Estos son: DR52 (89,4 %) DR3 (36,8 %) A2 (35 %) y DR4 (10 %) (tabla).<sup>21,22</sup>

En relación con el análisis fenotípico de las subpoblaciones de células T respondedoras, este indica que hay una gran heterogeneidad (clones CD4<sup>+</sup> y CD8<sup>+</sup> en niveles variables de acuerdo con la susceptibilidad individual de cada paciente), lo que está dado por su capacidad de unirse a diferentes estructuras de las moléculas del SPH, es decir, no existe una restricción definida. Esta heterogeneidad clonal refleja la amplia gama de efectos adversos inducidos por la penicilina (tabla).<sup>19</sup>

Los clones de células T participan en este tipo de reacciones, bien como activadores de diferentes células o como auxiliares de las célula B, lo que conlleva

a la diferenciación, maduración y producción de las diferentes clases de inmunoglobulinas que se producen como consecuencia de este reto antigénico. Los anticuerpos antipenicilina son detectables prácticamente en todos los individuos que han recibido la droga y en otros muchos que a sabiendas, nunca han estado expuestos a esta.<sup>23</sup>

Investigaciones realizadas con pacientes de diferentes edades y sexos, indican que el 64 % tiene anticuerpos IgM que reaccionan con el determinante mayor de la penicilina, el 13 % tiene anticuerpos IgG para este compuesto, el 5 % tiene ambos tipos y sólo el 16 % no tenía ninguno (tabla).<sup>23</sup>

Las citocinas son importantes mediadores de las funciones efectoras de las células T. Las concentraciones que estas alcanzan, así como su fenotipo, están muy relacionadas con el tipo de respuesta inmune. La evaluación del patrón de citocinas secretadas por los clones de células T generadas por el medicamento, revelan un patrón muy diverso: altas concentraciones de interleucina 2, interferón gamma, factor de necrosis tumoral alfa y concentraciones variables de interleucina 4 e interleucina 5, lo que no habla a favor de respuestas auxiliares de células T del tipo 1 (TH1, del inglés *T helper 1*) o auxiladora de células T del tipo 2 (TH2, del inglés *T helper 2*) características (tabla).<sup>19</sup>

Como se ha discutido, es difícil caracterizar la respuesta inmune específica

a la penicilina y sus derivados, debido entre otras causas a que las reacciones de las células T a los haptenos aún no es un mecanismo conocido.<sup>24,25</sup>

Constituye pues, un reto a los investigadores, avanzar en el conocimiento de

los mecanismos que condicionan dicha respuesta, puesto que estas reacciones son una limitación en el uso de agentes tan importantes dentro de la terapéutica moderna como lo son la penicilina y sus derivados.

## SUMMARY

---

The use of penicillin and its derivatives very often brings about hypersensitivity reactions. To characterize them, we studied the chemical structure of these antibiotics and their influence on such reactions. There are factors that may predispose people to the development of these adverse reactions, among them are the great heterogeneity in restriction by the main histocompatibility system, the phenotype of reactive cell clones to these drugs and the pattern of cytokines that are released. All the above-mentioned gives rise to the so diverse clinical picture of the reactions caused by these drugs. Widening of knowledge on mechanisms leading to these reactions becomes a challenge for researchers in the field of immunology.

*Subject headings:* PENICILLINS/adverse effects; HISTOCOMPATIBILITY; ALLERGY AND IMMUNOLOGY.

---

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Anderson JA, Adkison NF. Reacciones alérgicas a fármacos y agentes biológicos. En: OPS. Compendio de enfermedades alérgicas e inmunológicas. Washington DC, 1989:82-5.
2. Roitt Y, Brostoff J, Male D. Inmunología. 2da. ed. Barcelona: Salvat, 1991.
3. Lawrence D. Delayed hypersensitivity in vitro. Proc Natl Acad Sci USA 1966;56:72-5.
4. Vischer L. Lymphocyte cultures induce hypersensitivity. Lancet 1966;467-9.
5. Kemeny DM, Díaz-Sánchez D, Holmes BJ. CD8<sup>+</sup>T cells in allergy. Allergy 1992;47:12.
6. Hanh C, Roseler S, Fritscher R, Schneider R, Merck HF. Allergic contact reaction to dexpanthenol: lymphocyte transformation test and evidence for microsomal dependent metabolism of the allergen. Contact Dermatitis 1993;28:81.
7. Goodman G, Rall TW, Nies AS, Taylor P. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 8va. ed. New York: Editorial Médica Panamericana, 1991:1108.
8. Sullivan TJ, Wedner H, Shatz G, Yecies L, Parker C. Skin testing to detect penicillin allergy. Allergy 1981;68:171.
9. Silvio D, Phillip S, Warrington R. Clinical aspects of allergic disease: the frequency of skin test reaction to side chain penicillin determinants. Allergy 1993;91:684.
10. Weck AL de. Drugs as allergens. Allergy 1986;78:1047.
11. Mayorga C, Pérez E, Svau R, Juárez C, Vega JM, Carmona MJ. Determination of IgE antibodies to the benzilpenicilloil determinant: comparison between poly-L-lisine and human serum albumin as carriers. J Immunol Methods 1992;153:99.
12. Matthews KP. Clinical spectrum of allergic and pseudoallergic drug reactions. Allergy 1984;74:558.
13. López S, Villas F, Cabañas R, Contreras J. Delayed hypersensitivity to beta-lactams. J Invest Allergol Clin Immunol 1994;4:315-9.
14. Ortiz JJ. Delayed hypersensitivity to penicillin. Allergy 1996;51:69-71.

15. Davies DM. Textbook of adverse drug reactions 4ta. ed. Oxford: University Press, 1991.
16. Larraga V, Fresno M, Enjuanes L. Inmunología. La Habana: Editorial Científico-Técnica, 1988:88-101.
17. Nalefski E, Rao A. Nature of the ligand recognized by a hapten and carrier specific MHC restricted T cell receptor. *J Immunol* 1993;151:678.
18. Pichler WJ, Wyss-Corow T. T cell as antigen presenting cell. *Immunol Today* 1994;15:312.
19. Brandar C, Maun-Hellweg D, Bettens F, Rolli H, Goldman M, Pichler WJ. Heterogeneous T cell responses to  $\beta$ -lactam modified self-structures are observed in penicillin-allergic individuals. *J Immunol* 1995;156:2670.
20. Hertl M, Geisel J, Boecker C, Merck HF. Selective generation of CD8+ T cell clones from peripheral blood of patients with cutaneous reactions to beta-lactams antibiotics. *Br J Dermatol* 1993;128:619.
21. Martin S, Bonin A van, Fessler C, Pflugfelder U, Weltzier H. Structural complexity of antigenic determinants for class I MHC restricted hapten specific T cells. *J Immunol* 1993;151:678.
22. Ortman B, Martin S, Bonin A von, Schiltz E, Weltzien H. Synthetic peptides anchor T cell specific TNP epitopes to MHC antigens. *J Immunol* 1992;148:1445.
23. Pichler WJ. T cell reactivity to drugs. *Prog Allergy Clin Immunol* 1989:442.
24. Coleman JW. Allergic reactions to drugs: current concepts and problems. *Allergy* 1990;20:79.
25. Gleichmann E. Adverse immune reactions to drugs. *Exp Haematol* 1995;23:664.

Recibido: 28 de octubre de 1999. Aprobado: 1 de diciembre de 1999.

Lic. *Yulién Alpízar Olivares*. Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado 8070, CP 10800, Ciudad de La Habana, Cuba. Teléf: (537) 578268. Fax: (537) 338979. e-mail:ihidir@hemato.sld.cu