

TRABAJOS ORIGINALES

HIPERSENSIBILIDAD A MEDICAMENTOS EN ENFERMEDADES DEL TEJIDO CONECTIVO

Armando Silicani Della Pina (*)

RESUMEN

Ciento treinta pacientes con conectivopatías fueron evaluados desde múltiples puntos de vista, con el objetivo principal de encontrar el grado de incidencia de la hipersensibilidad a determinados medicamentos. Se utilizó el criterio clínico de hipersensibilidad a medicamentos; se investigó la incorporación de éstos mediante un interrogatorio sistemático.

La hipersensibilidad medicamentosa tiene una incidencia notablemente mayor en las conectivopatías, que en los controles, en particular en el Lupus Eritematoso Sistémico; en la angéitís por hipersensibilidad y en la púrpura de Schönlein-Henoch precipitan la enfermedad. La penicilina, la sulfametoxipiridoxina y la hidantoína fueron los medicamentos más agresores.

Se encontraron anticuerpos antinucleares y fenómeno L.E. negativos, en pacientes con hipersensibilidad a medicamentos que no tenían enfermedad del tejido conectivo.

El uso inadecuado de medicamentos debe de combatirse, por producir una mayor incidencia de reacciones de hipersensibilidad. Se recomienda que se establezca un efectivo sistema de control a nivel nacional.

Se propone la aplicación de la técnica de la transformación blástica de los linfocitos y la de la inhibición de la migración del macrófago para diagnosticar la hipersensibilidad a medicamentos en las conectivopatías.

SUMMARY

One hundred and thirty patients with connective tissue diseases were evaluated in the Department of Medicine; the main purpose was to find out, the frequency of drug hypersensitivity in these patients. A clinical criteria for the diagnosis was used.

Drug hypersensitivity was more frequently found in the connective tissue diseases than in the control group; particularly in Systemic Lupus Erythematosus. Some cases of hypersensitivity angéitís and Schönlein-Henoch purpura were precipitated by drug hypersensitivity. Penicillin, Sul-

phamethoxipiridoxine and Dilantin were the most common offenders.

There were negative L.E. cells and also negative antinuclear antibodies, in drug hypersensitivity not related to connective tissue diseases.

The abuse in the use of drugs must be avoided and it would be wise to have an effective control at a national level.

It was proposed the blastic transformation of lymphocytes and the lymphocytes migrating inhibitor factor technics to make the diagnosis of drug hypersensitivity.

INTRODUCCION

El objetivo principal del trabajo, es estudiar la incidencia de la hipersensibilidad a medicamentos, en algunas enfermedades del tejido conectivo; e investigar su posible participación en el desencadenamiento y/o agravación de las mismas.

MATERIAL Y METODOS

Cientotrenta pacientes hospitalizados con diversas conectivopatías, de sexo femenino, predominantemente de raza mestiza, cuyas edades oscilaban entre los quince y sesenta años, fueron evaluados en el Departamento de Medicina, desde los siguientes puntos de vista: clínico, radiológico, bioquímico e inmunológico.

Se consideró que existía hipersensibilidad a cierto medicamento (1), cuando el paciente después de un período mínimo de siete días de haberlo recibido, presentaba manifestaciones clínicas definidamente anormales, que no correspondían a acciones farmacológicas magnificadas; las que debían de atenuarse espontáneamente veinticuatro a setentidós horas después.

A los pacientes se les investigó la administración de ciertos medicamentos a través de un interrogatorio sistemático (cuadro Nº 1) en el que se hacían preguntas concretas referentes a la posible incorporación de éstos, inclusive de aquéllos no considerados por los pacientes como tales. No se hicieron pruebas cutáneas o intracutáneas por las razones que se expondrán posteriormente.

Para el diagnóstico de las conectivopatías se consideraron los criterios implicados en trabajos nacionales e internacionales (2) (3) (4) (5) (6) (7) (8) (9) (10) (11) (12), que permitieron una adecuada clasificación de los resultados obtenidos.

(*) Profesor Principal de Medicina. Universidad Peruana Cayetano Heredia.

CUADRO Nº 1

INTERROGATORIO SISTEMICO

Preguntas sobre la incorporación de medicamentos.

MEDICAMENTOS	SINTOMAS
Anticonceptivos?
Antihistamínicos?
Aspirina u otros analgícos?
Gotas oculares o nasales?
Inmunizaciones?
Laxantes?
Penicilina?
Sulfas?
Sedantes? o hipnóticos?
Ungüentos?
Vitaminas o tónicos?
Otros?

Como control se utilizó un grupo de dos mil pacientes hospitalizados con otras enfermedades, cuyas edades, características étnicas y de población eran similares.

RESULTADOS

De los cientotrenta pacientes con conectivopatías (cuadro Nº 2) setentinueve tenían Artritis Reumatoide, treintiocho Lupus Eritematoso Sistémico, ocho Esclerosis Sistémica Progresiva, siete Púrpura de Schönlein y Henoch, cuatro Dermato—Polimiositis y dos Angeitís por hipersensibilidad.

CUADRO Nº 2

PACIENTES CON CONECTIVOPATIAS

Artritis Reumatoide	71
Lupus Eritematoso Sistémico	38
Esclerosis Sistémica Progresiva	8
Púrpura de Schönlein — Henoch	7
Dermato — Polimiositis	4
Angeitís por hipersensibilidad	2
	130

En los pacientes con Artritis Reumatoide no se detectó hipersensibilidad a ningún medicamento; mientras que en aquéllos con Lupus Eritematoso Sistémico, cuatro tuvieron historia de hipersensibilidad a la penicilina; en dos de los cuales coincidió con la exacerbación de la enfermedad, pero no con el comienzo de la misma. Dos casos de Púrpura de Schönlein-Henoch iniciaron su enfermedad, coincidiendo con una reacción de hipersensibilidad a la penicilina; dos casos de Angeitís por hipersensibilidad, diagnosticados por intermedio de una biopsia de piel y

músculo, que habían sido tratados con hidantoína por un período de aproximadamente seis meses para controlar un síndrome convulsivo anterior, se curaron después de cambiar la hidantoína por otro agente anticonvulsivo. Fue necesario, además, dar un curso de corticoides de dos semanas de duración. Dos años fueron seguidos en forma ambulatoria, sin haber presentado evidencia de una posible recurrencia de la enfermedad (cuadro Nº 3).

CUADRO Nº 3

HIPERSENSIBILIDAD A MEDICAMENTOS EN CONECTIVOPATIAS

Enfermedad	Medicamento	Pacientes
Lupus Eritematoso Sistémico	Penicilina	4
Angeitís por Hipersensibilidad	Hidantoína	2
Púrpura de Schönlein— Henoch	Penicilina	2

En el grupo control, se encontró hipersensibilidad a algún medicamento en el 0.6 por ciento, contrastando este dato con una incidencia del 10 por ciento en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico (cuadro Nº 4).

De los doce pacientes controles que presentaron reacciones de hipersensibilidad (cuadro Nº 5), seis fueron sensibles a la penicilina, tres a la sulfametoxipiridoxina, uno al cloranfenicol y uno a la estreptomycin. Tal como se especifica en el cuadro Nº 5, algunos pacientes presentaron sólo fiebre, otros fiebre y erupción cutánea y en algunos se agregó a la fiebre y erupción cutánea, hipertrofia ganglionar generalizada. Además, en algunos pacientes se encontró hasta quince por ciento de eosinófilos en la sangre periférica; pero en ninguno de ellos, el fenómeno L.E. o los anticuerpos antinucleares fueron positivos.

DISCUSION

Es de importancia recalcar que el criterio clínico de hipersensibilidad a medicamentos, usado en el presente trabajo, no implica la exclusión de haber administrado el medicamento por un período de tiempo más prolongado; en efecto, la mayoría de nuestros pacientes habían recibido el o/los medicamentos por algunas semanas unos y por varios meses otros. Siete son los días que se consideran como mínimo para producir una respuesta primaria del aparato inmunocompetente frente a un antígeno o hapteno, es decir la formación de anticuerpos, para que así pueda producirse una reacción antígeno—anticuerpo.

Se decidió no usar pruebas cutáneas e intracutáneas porque son inexactas, ya que muchos medicamentos son liberadores de histamina y producen reacciones positivas falsas; por otro lado, los factores inmunológicos determinantes son difíciles de extraer, exceptuando el ácido penicilénico de la penicilina (13) el cual aún no se produce en nuestro medio; además, es mejor aceptar las palabras del paciente, que generalmente las expresa "ese remedio me cae mal" y no correr el riesgo de producirle un shock anafiláctico o la exacerbación de la enfermedad.

Finalmente, estudios de investigación (14) han demostrado que el título de anticuerpos circulantes específi-

CUADRO N° 4

HIPERSENSIBILIDAD A MEDICAMENTOS

	Nº Pacientes	o/o de hipersensibilidad
Lupus Eritematoso Sistémico	38	10
Grupo Control	2,000	0.6

CUADRO N° 5

HIPERSENSIBILIDAD A MEDICAMENTOS EN EL GRUPO CONTROL DE DOS MIL PACIENTES

Manifestaciones	Medicamento	Nº de Casos
Erupción dérmica no purpúrica.	Penicilina	1
Fiebre	Penicilina	2
Fiebre y erupción dérmica no purpúrica.	Penicilina	2
Schock Anafiláctico	Penicilina	1
Fiebre	Sulfametoxi-piridoxina.	1
Fiebre y erupción dérmica no purpúrica.	Sulfametoxi-piridoxina.	1
Fiebre, erupción dérmica no purpúrica e hipertrofia ganglionar sistémica.	Sulfametoxi-piridoxina.	2
Fiebre	Estreptomicina	1
Fiebre y erupción dérmica no purpúrica	Cloranfenicol	1
		12

La significativa e incuestionable cifra del diez por ciento de hipersensibilidad medicamentosa en nuestros pacientes con Lupus, que contrasta con la del 0.6 por ciento en los dos mil pacientes controles nos demuestra claramente una mayor predisposición al desarrollo de reacciones de hipersensibilidad en los pacientes lúpicos. Estos hallazgos contrastan con los de Becker (16) quien no encuentra diferencias significativas de reacciones de hipersensibilidad a medicamentos entre los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico definido y sus controles; por otro lado, resalta la alta incidencia de reacciones de hipersensibilidad del orden del veinticinco por ciento en sus controles hospitalizados. Las conclusiones de Becker sólo pueden explicarse por dos razones: la primera, por el excesivo cuidado con el que se le administraron medicamentos susceptibles a exacerbar la enfermedad lúpica a esos pacientes; y la segunda, porque en los países más desarrollados, como existen más medicamentos disponibles, éstos se habría usado con más frecuencia y en mayor número; lo que está demostrado aumenta las reacciones de hipersensibilidad.

Como la hipersensibilidad a medicamentos, sólo se ha podido detectar en cuatro pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico, en dos con púrpura de Schönlein y Henoch y en dos con Angeitis por hipersensibilidad, no es posible por el momento establecer que, el uso incontrolado de medicamentos sea factor predominante en el desencadenamiento o exacerbación de algunas de estas enfermedades; pero es muy probable que así sea.

Como se ha demostrado que en el cultivo de los linfocitos de pacientes en presencia del hapteno correspondiente se produce transformación blástica linfocitaria significativa (17); así como la liberación de factores de inhibición de la migración del macrófago (18); y considerando que es a veces imposible tener seguridad sobre la no incorporación de medicamentos, se propone lo siguiente: que en pacientes con Lupus Eritematoso y algunas otras enfermedades del tejido conectivo, se realicen los procedimientos anteriormente señalados, usando los haptenos más comunes, tengan o no historia clínica de hipersensibilidad a aquéllos.

cos, así como la llamada prueba del parche, usando antígenos impuros no correlaciona significativamente con la hipersensibilidad medicamentosa del tipo inmediato o intermedio y retardado respectivamente.

Conviene enfatizar también que, aunque en nuestros pacientes con Artritis Reumatoide no se produjo ninguna reacción de hipersensibilidad medicamentosa, algunos presentaron efectos secundarios indeseables no inmunológicos, producidos por la aspirina y los corticoides.

En el grupo de nuestros pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico ninguno tuvo el inicio de su enfermedad, vinculada a la administración de algún medicamento; de tal manera que, ninguno de ellos tuvo el llamado "Lupus inducido", enfermedad que algunos autores la consideran diferente al Lupus Eritematoso Sistémico (15).

CONCLUSIONES

1. La incidencia de hipersensibilidad a medicamentos es notablemente mayor en el Lupus Eritematoso Sistémico que la encontrada en los controles.
2. La hipersensibilidad a medicamentos induce: la exacerbación del Lupus Eritematoso Sistémico, el desencadenamiento de la Púrpura de Schönlein-Henoch y de la Angeitis por hipersensibilidad en determinados pacientes.
3. Los medicamentos que producen con más frecuencia reacciones de hipersensibilidad son: la penicilina, la sulfametoxipiridoxina y la hidantoína.
4. Los anticuerpos antinucleares y el fenómeno L.E. son negativos en la hipersensibilidad medicamentosa, no vinculada a conectivopatías.

BIBLIOGRAFIA

1. *Silicani A.* Hipersensibilidad a drogas en colagenopatías: Estudio clínico-epidemiológico. Boletín de la Sociedad Chilena de Reumatología 6: 13, 1968.
2. *Decker A.D., Steinberg M.E., Gershwin W.E.* Systemic Lupus Erythematosus: Ann Int Med. 82 : 391, 1975.
3. *Harvey A.M., Shulman L.E., Tumulty P.A., Conley C.L. and Schoenzich E.H.* Systemic Lupus Erythematosus; review of the literature and clinical analysis of 138 cases. Medicine 33: 291, 1954.
4. *Marshall, K.B. and Damashek W.* Acute vascular purpura an Immunologic Disease. New Eng J Med 253: 1014, 1955.
5. *Lizarazu H.* Epidemiología de la Artritis Reumatoide. Memoria del Primer Congreso Bolivariano de Reumatología 1: 63, 1971.
6. *Montezuma R.* Artritis Reumatoide Juvenil. Tesis de Bachiller. Universidad Peruana Cayetano Heredia, 1967.
7. *Patrucco R. y Silicani A.* Estudio Clínico-Imunológico en el Lupus Eritematoso Sistémico. Memoria del Primer Congreso Bolivariano de Reumatología 1: 165, 1971.
8. *Silicani A.* Vasculitis granulomatosa patérgica. Revista del Cuerpo Médico del Hospital Obrero 1: 63, 1962.
9. *Silicani A.* Contribución al estudio de la Esclerosis Sistémica Progresiva. Acta Médica Peruana 2: 113, 1973.
10. *Silicani A.* Artritis Reumatoide Sistémica. Acta Médica Peruana 3: 21, 1974.
11. *Vallarino R.* Diagnóstico diferencial entre Lupus Eritematoso diseminado y Artritis Reumatoide. Tesis de Bachiller. Universidad Peruana Cayetano Heredia, 1966.
12. *Wallace, S.L., Diamond A; and Kaplan D.* Recent advances in Rheumatoid Diseases. Ann Int Med 77: 455, 1972.
13. *Parker C.* Drug Therapy: drug Allergy: New Eng J Med 292: 957, 1975.
14. *Silicani A.* Investigación de la inmunidad humoral y de la retardada en enfermedades por hipersensibilidad a drogas: Boletín de la Sociedad Chilena de Reumatología 5: 12, 1967.
15. *Alarcón D., Wakin, K.G, Wortheinton J.W and Ward L.E.* Clinical and experimental studies on the hydralazine syndrome and its relation to Systemic Lupus Erythematosus. Medicine 46: 1, 1967.
16. *Becker C. L.* Allergy in Systemic Lupus Erythematosus. The Johns Hopkins Medical Journal 133: 38, 1973.
17. *Sarkanay I.* Lymphocytes transformation in drug hypersensitivity. Lancet 1: 743, 1967.
18. *Rocklin R.E. and Ratcliffe H.E.* Antigen induced production of migration inhibition factor (MIF) by non dividing human lymphocytes. Fed Proc 31: 755, 1972.