

# Factor desencadenante y de hiperactividad de la penicilina en las conectivopatías\*

Por el Dr.:

ANTONIO GÓMEZ VALDÉS\*\*

Gómez Valdés, A. *Factor desencadenante y de hiperactividad de la penicilina en las conectivopatías*. Rev Cub Med 17: 6, 1978.

Se plantea que a 6 pacientes de un total de 18 recibidos en nuestro servicio de medicina interna (Fajardo A) en forma continuada se les diagnosticó a su inicio, conectivopatías [lupus eritematoso generalizado (LEG), poliarteritis nudosa (PAN) y dermatomiositis (DM)] provocadas por el empleo de la penicilina, y que se les desarrolló una forma hiperactiva de la enfermedad con rápido fallecimiento. El promedio de sobrevivencia fue de 0,5 años. El estudio necrópsico de todos los fallecidos demostró la marcada extensión del grave daño histico. Las súbitas manifestaciones clínicas se acompañaron de trastornos humorales significativos y, en ocasiones, peculiares. El estudio clínico permitió observaciones que pudieran ser de interés en el orden patogénico, así como recomendaciones de utilidad desde el punto de vista profiláctico.

## INTRODUCCION

Entre las enfermedades del tejido conectivo existen variedades que generalmente tienen un desarrollo más acelerado que otras, en ocasiones de grado tal que llevan rápidamente a la muerte. Estas constituyen las formas fulminantes, y son las del lupus eritematoso generalizado (LEG), poliarteritis nudosa (PAN) y dermatomiositis (DM), de las que nos ocuparemos en este trabajo.

La causa de esta forma hiperactiva de la enfermedad se desconoce, aunque últimamente se han precisado en el LEG las alteraciones de la inmunidad específicas que determinan la gravedad del daño histico. Al respecto, Rose<sup>1</sup> señaló lesiones previas de bronquitis, asma o de PAN que tuvieron una muerte precoz.

Por otra parte, se han señalado diversos agentes o drogas capaces de desarrollar el proceso o producir reacciones de hipersensibilidad con cuadros similares a las conectivopatías. Así la PAN puede iniciarse con una infección viral, tal como ha sido informado por Trepo y colaboradores- en pacientes con la presencia del antígeno de Australia. Reacciones de hipersensibilidad grave con vasculitis necrotizante por el allopurinol fueron comunicadas por Mills.<sup>5</sup> Varias drogas se han dado a conocer como desencadenante de LES, y la hidralacina es una de las primeras entre éstas.

Con relación a la penicilina como agente de inducción del LES no son frecuentes los casos publicados,<sup>4</sup> y de la PAN y DM, al parecer, no ha sido señalado. La primera publicación donde se

\* Trabajo presentado en el II Congreso Nacional de Medicina Interna. Sección de reumatología.

\*\* Profesor auxiliar de medicina interna. Hospital docente "Dr. Salvador Allende".

planteara que la penicilina fuera factor de diseminación de lupus, más que desencadenante, la hizo *Gold. Macías Castro* nos proporciona su comunicación personal, inédita, de una paciente E. P., asistida en el servicio de la sala "Weiss", del hospital "Calixto García" en 1947, que presentó un LES sobragudo después de haber recibido penicilina. Algunos años más tarde vimos un caso similar en el servicio "Clínica Bajos" del mismo hospital, cuando éramos alumno. Este hecho nos creó el hábito de hurgar el dato del antibiótico frente a estas conectivopatías.

Es nuestro propósito con este trabajo exponer un número limitado de casos en que los pacientes fueron diagnosticados en el comienzo de las conectivopatías referidas, que tuvieron una evolución hiperactiva, verdaderamente maligna y que la aparición del proceso fue precisada después de la administración de penicilina. Estos hechos merecieron un estudio clínico, del que se derivaron enseñanzas y recomendaciones que juzgamos de utilidad exponer.

#### MATERIAL Y METODO

Dieciocho pacientes que ingresaron continuamente en nuestro servicio de medicina interna (Fajardo A) en el período de 3 años y medio aproximadamente, fueron diagnosticados al inicio de las enfermedades del colágeno referidas y que correspondían a LEG (16 casos); PAN (1 caso); y DM (1 caso). Los separamos según la modalidad evolutiva en un primer grupo de 6 pacientes (objetivo principal de nuestro estudio), que correspondían a: LES (4); PAN (1); y DM (1), quienes presentaron una forma del proceso que podemos designar como hiperactiva. El resto de los pacientes en quienes en la anamnesis no se detectó haber recibido penicilina, fueron egresados con una compensación satisfactoria.

En los del primer grupo, cuya evolución fue tormentosa, se les realizaron distintos exámenes o pruebas: célula LE (método de Hardgraves), eritrosedimentación, colesterol,

electroforesis de proteínas, cultivo (urocultivos, hemocultivos), rayos X, ECG, otros exámenes indispensables y biopsia de piel, mucosas y músculo a algunos de ellos. La participación del riñón en el proceso se evidenció por la clínica y exámenes de laboratorio. Los corticosteroides se utilizaron al comienzo y en altas dosis. Los seis pacientes fallecieron tempranamente y a todos se les realizó estudio necrópsico.

#### RESULTADOS

De una población de 18 pacientes, los seis comprendidos en este estudio presentaron la aparición del proceso coincidente con el uso previo e inmediato de penicilina, y manifestaron una forma hiperactiva de la enfermedad. El promedio de edad fue de 35 años; la raza mestiza predominó sobre la blanca y la negra, considerablemente; todos eran del sexo femenino.

El tiempo de sobrevivencia tuvo un promedio de 6,6 meses (de 2 meses a 2 años) desde el diagnóstico al inicio del proceso hasta la muerte (cuadro I).

El estado de los pacientes antes de recibir la penicilina fue el siguiente: el paciente del caso No. 1 (LEG) padecía de "artritis" sin un diagnóstico preciso de su origen, y recibía tratamiento sintomático. El del caso No. 2 (LEG) presentaba artralgias y dolor en el tórax sin manifestaciones flogísticas, 3 meses antes del cuadro agudo. Los de los casos Nos. 3 y 4 presentaban lupus fijo discoide (LFD) diagnosticados y atendidos por dermatólogos. El del caso No. 5 (PAN) no tenía alteraciones al inicio de la enfermedad. El del caso No. 6 (DM) había presentado hacía 5 años un episodio de artromialgia que prácticamente la invalidó y que regresó espontáneamente. Todos los pacientes presentaron una forma hiperactiva del proceso, y debe aclararse que la del caso No. 3 tuvo remisión al comienzo, se mantuvo compensada un largo tiempo, para reactivarse finalmente, y muere a los 2 años de la enfermedad.

CUADRO I COLAGENOSIS FULMINANTES						CUADRO II		
Caso	Variedad	Edad	Raza	Sexo	Super- vivencia (meses)	Antes del Caso comienzo	Actividad	Uso de penicilina
1)	YGP	LEG	33	N	F	2	1 "Artritis"	Generalización eritema
2)	MCR	LEG	31	M	F	3	2 Artralgias	Anafilaxia
3)	MBE	LEG	28	B	F	24	3 LFD	LEG
4)	ALH	LEG	22	M	F	3	4 LFD	LEG
5)	ALR	PAN	59	M	F	4	5 Normal	No (alergia)
6)	GRG	DM	49	M	F	3	6 Normal	Anafilaxia

CUADRO III						
Caso	Célula LE	Eritrosedi- mentación	Electro- foresis	Hb	Sepsis	Colesterol
1	++	113-3	53%	6,2	Urinaria	106
2	+	50-4	30%	8,0	Urinaria	148
3	+	80	25%	8,5	Urinaria	118
4	+	80	25%	8,0	Urinaria	138
5	-	73	20%	9,0	Resp.	157
6	-	118	44%	9,8	Resp.	270

A la administración de penicilina, el paciente del caso No. 1 tuvo una forma generalizada de lupus, en la que predominó la extensión de la lesión eritematoescamosa de las mejillas a todo el cuerpo hasta los tobillos, y una polineuritis rebelde y progresiva con paraplejía; murió a los dos meses (cuadro II).

Al del caso No. 2 (LEG) y al del No. 6 (DM) se les inició el proceso con un cuadro anafiláctico típico, con marcado edema facial, y fueron vistos de inicio por el alergista. Los de los casos Nos. 3 y 4 (LFD) tuvieron la forma diseminada de la enfermedad, en la que se destacó la poliartritis febril.

En todos los casos de LEG la determinación de célula LE fue positiva, así como hipergammaglobulinemia y la eritrosedimentación acelerada, aunque bajó en la etapa final.

Fue en ese momento que el caso No. 1, con gran agresividad presentó célula LE intensamente positiva, hipergammaglobulinemia de 53% y eritrosedimentación baja. A todos los pacientes se les desarrolló progresivamente anemia hipocrómica moderada, con hematócrito bajo. La sepsis urinaria estuvo presente en algún momento de la evolución en los pacientes con LEG, y los agentes encontrados fueron *Escherichia coli*, *Aerobacter*, *Diplococcus* y *Estafilococcus*. Los pacientes con PAN y DM presentaron infecciones respiratorias en forma de bronconeumonía. La cifra de colesterol, aunque algo baja en general, no fue relevante (cuadro III).

Las manifestaciones clínicas y humorales de nefritis lúpica con síndrome nefrótico en un paciente, fueron evidentes en el LEG.

CUADRO IV

Caso	Daño renal	Necropsia (órganos)
1	Nefritis	Riñones, vejiga, vasos de estómago, intestinos delgado y grueso, pulmones, útero, bazo y tejido perisuprarrenal, nervios periféricos
2	Nefritis	Riñones, ganglios linfáticos y bazo
3	S. nefrótico	Riñones, serosas, bazo y pulmones
4	Nefritis	Riñones, serosas, bazo y pulmones
5	Nefritis	Riñones, Cerebro, corazón, tracto digestivo, tiroides, ovario, útero y bazo
6	No	Piel, musculoesquelético, vasos de estómago

El estudio necrópsicodemostró las lesiones características de cada entidad, y en el lupus eritematoso generalizado, la toma de más de tres órganos incluída la participación renal. En la poliarteritis nudosa y dermatomiositis se evidenció la marcada extensión de las lesiones, las que afectaron numerosos tejidos (cuadro IV).

**COMENTARIOS**

Cuando analizamos los datos de esta casuística, un hecho primordial es evidente, y es el efecto decisivo de la penicilina en la provocación del proceso generalizado, especialmente del lupus eritematoso. El argumento principal que sustenta este criterio lo constituyen las condiciones de aparición, donde una anamnesis minuciosa y dirigida permitió percisar en todos los casos la relación directa e inmediata, de causa-efecto, entre la administración de penicilina y el inicio de las manifestaciones clínicas. Otro hecho adicional es el modo de comienzo del cuadro clínico, en una forma súbita y explosiva, en ocasiones como una verdadera reacción anafiláctica por la penicilina.

Al observar los antecedentes de los pacientes antes de la administración de penicilina, seguidos de la aparición de la conectivopatía, dos de ellos habían presentado manifestaciones articulares periódicas, de larga evolución, catalogadas como "artritis"; y otro, un cuadro mioarticular transitorio, 4 años atrás. Ahora bien, *Alarcón-Segovia*<sup>1</sup> considera para el

LEG, que existe una acción recíproca entre los factores genéticos y el medio ambiental (drogas, luz solar, virus), es decir, existiría una diátesis lúpica de un lado y agente provocador del otro, de cuya interacción puede surgir la enfermedad. Para este autor, en la primera etapa el proceso es silente clínicamente o manifestado solamente por una serología falsa positiva para la sífilis, hipergammaglobulinemia o presencia de factores antinucleares. Al respecto, basado en los datos de manifestaciones articulares, recogidos de nuestros pacientes, consideramos la posibilidad de que la primera etapa del proceso no sea siempre absolutamente silente en el orden clínico, ya que esas manifestaciones articulares son expresiones indefinidas del proceso generalizado latente. También queremos señalar que a dos de nuestros pacientes se les había diagnosticado lupus eritematoso crónico discoide y que se les desarrolló la diseminación después de haber recibido penicilina. En 1957, *Reiches*<sup>\*</sup> dio a conocer 3 casos de lupus eritematoso fijo discoide que se transformó en LEG; y según el autor, fueron *Tumulty, Talbot* y *Ferrandis* los que ratificaron el concepto de *Kapose* (año 1822), de que ambos procesos constituyen la misma entidad. Fue *Gold*,<sup>11</sup> dermatólogo, quien informó del primer caso de LFD donde la penicilina precipitó la diseminación generalizada.

En cuanto a la modalidad evolutiva es obvio que en nuestros pacientes fue de una actividad marcada (figuras 1, 2, 3 y 4), con



manifestaciones clínicas graves y rápido fallecimiento. A propósito, es interesante destacar que actualmente se tiende a considerar que la historia natural del LEG se ha modificado favorablemente, y son menos frecuentes los casos activos, independientemente de que estamos en la era de los corticosteroides, inmunosupresores, la diálisis y el trasplante renal. Esto lo ha ratificado Fr/es<sup>11</sup> al comprobar que en su institución ("Arthritis Foundation") cada vez son más los casos benignos de lupus eritematoso generalizado. Es por ello que resulta significativo el porcentaje elevado de casos hiperactivos de nuestra casuística y más aún, que habían recibido penicilina, lo que induce a considerar que esta droga sea doblemente factor desencadenante y de hiperactividad. Urowitz,<sup>10</sup> mediante estudio amplio y sólido precisó 2 variedades evolutivas y de mortalidad en el LEG: la forma no activa, de mortalidad relativamente tardía; y la activa de mortalidad precoz, con un promedio de 0,6 años; el número de casos fue reducido, en pacientes en quienes la noxa y extensión del proceso fueron factores determinantes.

En nuestros pacientes se observó mortalidad muy temprana con un promedio de 0,5 años después de ser diagnosticada la enfermedad, lo que señala un índice del grado de actividad expresado también en los exámenes realizados: eritrosedimentación acelerada, orina anormal (albúmina, cilindros y hematíes), así como anemia con hematócritos bajos en la etapa final. Actualmente se considera el hematócrito una prueba de gran utilidad clínica que refleja la actividad anormal del LEG.

Es interesante señalar que en el paciente del caso No. 1 el LEG fue más agresivo, ya que murió a los 2 meses del inicio de la enfermedad, con participación del sistema nervioso (paraplejía flácida neurítica); el eritema en alas de mariposa se extendió a todo el cuerpo hasta los tobillos, lo que es excepcional. En el acmé de la actividad del proceso se constató síndrome humoral dado por hematócrito bajo,



Figura 1. Caso 1. Microfotografía: necrosis fibrinoide de toda la pared de una arteria de pequeño calibre rodeada de algunas células inflamatorias. H-E. 70 × 40.

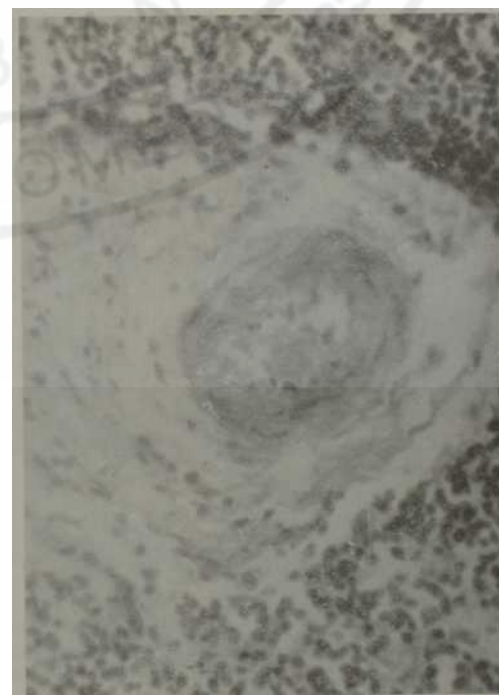


Figura 2. Caso 2. Microfotografía: lesión en bulbo de cebolla en arteria pequeña del bazo. H-E. 70 × 40.



Figura 3. Caso 4. A) Lesión en alas de mariposa. B) Lesiones cicatrizales secuelas de vasculitis generalizada hasta el dorso de ambos pies.



Figura 4. Caso 5. Lesiones ulceronecroticas extensas con autoamputación de los artejos de los pies.

eritrosedimentación baja, célula LE intensamente positiva e hipergammaglobulinemia de 53%. Todo esto es exponente de graves trastornos de la inmunidad y gran daño histico, verdadero estado de anergia. En estos pacientes demostró *Bardana*<sup>11</sup> que están presentes, además de los anticuerpos por DNA, el complejo de inmunidad DNA:anti-DNA, los que persisten en esos enfermos, con marcado daño histico y muerte temprana. También ha sido demostrado por *Horwitz* y *Conser*<sup>12</sup> que estos pacientes no responden a la prueba de antígenos en la piel de los usados para demostrar la hipersensibilidad tardía, como comprobamos precisamente en esa paciente que tuvo la evolución más grave.

Una vez establecida la conectivopatía intensamente activa, la sepsis sobreañadida es un factor que con frecuencia contribuye a la muerte precoz de estos pacientes, lo que ha

sido confirmado por distintos autores. En nuestros pacientes la sepsis no fue un factor determinante, ya que la noxa del proceso generalizado mismo, fue la causa fundamental. Es oportuno señalar que en ocasiones existen formas moderadas no activas de las conectivopatías que pueden tomar evolución hiperactiva y rápidamente fatal por algún factor intercurrente.

Así *Kemper*<sup>13</sup> informó sobre lesiones de vasculitis necrotizante en la artritis reumatoide por el uso de corticosteroides. Este efecto, paradójicamente adverso, ha sido señalado por *San Martín*" en un caso de LES en el que al paciente se le presentó pancreatitis aguda hemorrágica mortal; y por *Maclas Castro*,<sup>x'</sup> en una PAN que se transformó en fulminante tras el empleo de los corticosteroides.

Considerando que la penicilina puede ser un factor provocador, o de diseminación en las conectivopatías referidas y en forma hiperactiva, así como teniendo en cuenta la concepción de

*Alarcón-Segovia*, que de la interacción entre la diátesis lúpica y el agente provocador puede surgir la enfermedad, es que nos permitimos hacer algunas recomendaciones.

De este modo, ententemos que debe sustituirse la penicilina por otro antibiótico frente a un paciente que presente lesiones cutáneas eritematosas o eritematoescamosas simétricas en la cara, cuello o parte superior del tórax, aunque no presente otras manifestaciones. Asimismo, debe valorarse adecuadamente el empleo de un antibiótico, especialmente la penicilina, ante un enfermo que arrastre historia indefinida de artralgias o "artritis", por lo que se debe, ante todo, definir el diagnóstico ecológico.

Proscribir el uso de penicilina y sulfamidados en pacientes con lupus eritematoso crónico discóide nos parece una medida atinada. Recientemente *Day*<sup>11</sup> y otros autores han informado LES asociado a un déficit del complemento C2, condición que se ha observado en niños y adolescentes enfermos, frágiles a las infecciones respiratorias y virales. También sería prudente valorar y seleccionar el antibiótico si fuese necesario utilizarlo en estos enfermos.

#### SUMMARY

Gómez Valdés, A. *Penicillin unchaining and hiperactivity factors in collagen diseases. Rev Cub Med* 17: 6, 1978.

In six out of 18 patients who were successively treated in our internal medicine Service (Fajardo A ward) collagen diseases (systemic lupus erythematosus, periarteritis nodosa and dermatomyositis) resulting from the use of penicillin were early diagnosed. A hyperactivity of these diseases as well as a short-term death were found. The survival rate was 0,5 years. In all of them necropsies disclosed a high extent of severe tissular damage. Sudden clinical manifestations were associated to significative and occasionally peculiar humoral disorders. Findings from the clinical study could be interesting from a pathogenic viewpoint. Useful prophylactic suggestions are made.

#### RÉSUMÉ

Gómez Valdés, A. *Facteur déchainant et d'hyperactivité de la pénicilline dans les conjonctivopathies. Rev Cub Med* 17: 6, 1978

D'un total de 18 patients traités dans notre Service de médecine Interne (Fajardo A), 6 ont été diagnostiqués comme étant porteurs de conjonctivopathies [lupus érythémateux systémique (LES), polyarthrite noueuse (PAN) et dermatomyosite (DM)] provoquées par l'emploi de la pénicilline. Les patients ont développé une forme hyperactive de la maladie qui a entraîné un décès rapide. La moyenne de survivance 591

a été de

0, 5 ans. L'étude nécropsique de tous les décédés a montré la grande extension de la grave atteinte tissulaire. Les manifestations cliniques subites ont été accompagnées de troubles humoraux significatifs et, parfois particuliers. L'étude clinique a permis des observations qui pourraient être intéressantes sur le plan pathogénique, ainsi que des recommandations utiles du point de vue prophylactique.

#### BIBLIOGRAFIA

1. *Rose and Spencer, H. J Med N S: 26: 43, 1957.*
2. *Trepo, C. et al. 2 cases of periarteritis nodosa with hepatic involvement and Australia antigen. J Med Lyon 52: 1235-37, Oct. 1971.*
3. *Mills, R. M. Severe hypersensitivity reactions to allopurinol. JAMA 216: 799, 1971.*
4. *Alarcón-Segovia, D. Papel de diversas drogas en la activación del lupus eritematoso generalizado. Rev Invest Clin XVIII:455. Julio-Dic. 1966.*
5. *Gold, S. Role of sulphonamides and penicillin in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. The Lancet 1: 268-72. Feb., 1951.*
6. *Macías Castro, I. Comunicación personal.*
7. *Alarcón-Segovia, D. Drug-induced lupus syndromes. Mayo Clin Proc 44: 664, 1969.*
8. *Reiches, A. J. The lupus erythematosus syndrome. The relationship of discoid (cutaneous) lupus erythematosus to systemic (disseminated) lupus erythematosus. Ann Intern Med 46: 678. Abril, 1951.*
9. *Fries, J. F. Aspectos clínicos del lupus eritematoso sistémico. Clin Med de N A Mayo, 1977.*
10. *Urowitz, M. B. et al. The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus. Am J Med 60: 221-25 Feb., 1976.*
11. *Bardana, E. J. et al. The prognostic and therapeutic implications of DNA: anti-DNA immune complexes in systemic lupus erythematosus (SLE). Am J Med 59: 515-22. Oct., 1975.*
12. *Horwitz, D. A.: Conser, J. B. A relationship between impaired cellular immunity, humoral suppression of lymphocyte function and severity of systemic lupus erythematosus. Am J Med 58: 829, Jun., 1975.*
13. *Kemper, J. W. et al. The relationship of therapy with cortisone to the incidence of vasculitis lesions in rheumatoid arthritis. Ann Intern Med 46: May, 1957.*
14. *San Martín Marichal, A. Lupus eritematoso sistémico. Estudio clínico de 29 casos. Rev de la Conf Méd Pan 11: 26 Feb., 1964.*
15. *Macías Castro, I. Poliarteritis nudosa y otras afecciones. Rev de la Conf Méd Pan 11: 41-42 Feb., 1964.*
16. *Day, N. K. et al. C2 deficiency. Development of lupus erythematosus. J Clin Invest 52: 1601-7 Jul, 1973.*