

DONATO ALARCÓN SEGOVIA*
Y JOHN W. WORTHINGTON JR.**

**NUEVOS
CONCEPTOS
SOBRE EL
LUPUS
ERITEMATOSO
DISEMINADO**

SE HA DESCRITO que del 8 al 13 por ciento de los pacientes que reciben hidralazina (apresolina) para el tratamiento de la hipertensión arterial^{1, 3}, desarrollan un padecimiento idéntico al lupus eritematoso diseminado, que se acompaña incluso de la presencia del factor capaz de producir las células L. E. las que son consideradas por algunos autores como patognomónicas del lupus eritematoso.

Se desconoce aún el mecanismo por el cual esta droga es capaz de provocar este padecimiento, pero parece ser que no es debido a alergia¹.

Dado que los mecanismos de acción de esta droga son muy variados⁴, resulta difícil saber a cuál de ellos atribuir tal efecto, si es que se debe a alguno de los hasta ahora conocidos. Se ha demostrado, por ejemplo que la hidralazina es un poderoso agente quelante y que los animales a los que se les administra, sufren de perosis (deficiencia sintomática de manganeso). Sin embargo, la administración de este metal no parece beneficiar a los pacientes que sufren del llamado síndrome de hidralazina ni a los que padecen lupus eritematoso espontáneo⁵.

Resulta peculiar que sean tan solo aproximadamente un 10 por ciento de los enfermos que reciben hidralazina los que desarrollan este síndrome y esto puede sugerir una predisposición existente en los pacientes que lo presentan.

El concepto inicial del lupus eritematoso como enfermedad dermatológica fue modificado al irse demostrando sus variadas manifestaciones viscerales. El concepto de que el lupus eritematoso diseminado es un

* Residente Becario en Medicina.

** Consultante en Medicina. Clínica y Fundación Mayo, Rochester, Minn, Estados Unidos de Norteamérica.

padecimiento agudo y rápidamente fatal se ha venido modificando al encontrarse que algunos enfermos presentan manifestaciones atribuibles, a posteriori, al lupus eritematoso pero que han estado presentes muchos años antes de que el padecimiento característico se manifieste^{6, 7}. Es así como pacientes a los cuales se les han descubierto reacciones serológicas falsas positivas para sífilis⁸, o que han padecido anemia hemolítica^{9, 10}, neumonitis migratoria¹¹, púrpura trombocitopénica idiopática¹² o diversos síndromes vasculares periféricos¹⁰, han venido a desarrollar, pasados varios años, un cuadro de lupus eritematoso diseminado bien definido. Es indudable, por tanto, que en estos pacientes el cuadro clínico que se considera típico de lupus eritematoso diseminado constituye tan sólo la fase final de un proceso existente desde largo tiempo atrás.

Parece ser por lo tanto que la tendencia a desarrollar lupus eritematoso en su forma aguda puede existir latente; y, que si bien en algunas ocasiones da alguna clave de su presencia (reacciones serológicas falsas positivas para sífilis, células L. E., factor antinuclear, diversas manifestaciones aisladas), en otras ocasiones o bien no hay clave hasta ahora reconocible o no se han investigado aquellas con las que en la actualidad contamos.

A la tendencia, más o menos latente, al desarrollo del lupus eritematoso diseminado se le ha llamado diátesis lúpica^{7, 10} y es probable que ocurra en base genética.

Son muchos los reportes de casos en los que el lupus eritematoso se ha desarrollado después de la administración de alguna droga que no sea hidralazina^{13, 15}. En muchos de ellos esto parece haber sido causado por intermedio de una reacción alérgica. Cabe suponer que o bien en algunos de estos pacientes la reacción alérgica a la droga precipitó la aparición clínica de un lupus latente o bien dicha reacción alérgica era en si misma manifestación de la existencia del lupus eritematoso diseminado, ya que es sabido que en este padecimiento hay mayor tendencia a las reacciones alérgicas¹⁶.

En el síndrome que ocurre mediante la administración de hidralazina no ocurre reacción alérgica precipitante. Esto y el alto porcentaje de enfermos que desarrollan el síndrome al tomar la droga hace suponer que la hidralazina tiene alguna acción específica que lo incita.

El hecho de que el síndrome por hidralazina suela desaparecer al suspender la droga^{1, 2} ha hecho a algunos autores negar de que se trate de verdadero lupus eritematoso. Sin embargo, el lupus eritematoso es un padecimiento caracterizado por tener remisiones y por otra parte Hildreth y colaboradores¹⁷ han demostrado que se pueden seguir encontrando

manifestaciones del síndrome hasta 7 años después de suspendida la droga.

La producción experimental del síndrome en animales¹⁸ parecería ser argumento en contra de la idea de una diátesis lúpica desenmascarada por la droga, ya que se tendría que invocar que tal predisposición ocurre en animales. Que el síndrome puede reproducirse en animales, no ha sido confirmado por todos los investigadores^{19, 20} y el reciente hallazgo de un padecimiento que ocurre espontáneamente en animales y que es en todo similar al lupus²¹ hace que la posibilidad de predisposición lúpica en los animales de los que se dice que desarrollan el síndrome de hidralazina, no sea tan descabellada.

Por último, se ha llamado la atención sobre el hecho, de suyo evidente, de que se considera la existencia de una diátesis lúpica en los pacientes que desarrollan el síndrome de hidralazina, se tendría que aceptar que tal diátesis está presente en el 8 al 13 por ciento de la población general o por lo menos de los pacientes con hipertensión arterial²². Esto, que ha primera vista puede parecer inadmisible, no lo es tanto, si tenemos en cuenta que es probable que el lupus eritematoso resulte de la misma alteración genética fundamental que la artritis reumatoide y tal vez, que otros padecimientos considerados autoinmunes²³. Esto se ha hecho aparente por el hallazgo de que el 25 por ciento de los enfermos con artritis reumatoide presentan células L. E.²⁴ y particularmente del hecho de que los familiares de enfermos con lupus eritematoso tienen mayor incidencia de artritis reumatoide y visceversa²⁴. Es posible que ocurra una relación semejante, aunque hay menos datos para postularlo, entre el lupus eritematoso disseminado y la tiroiditis de Hashimoto²³, la miastenia gravis²⁵ o la colitis ulcerosa inespecífica²⁶. No resultaría inadmisible el pensar entonces que un 10 por ciento de la población general pueda tener predisposición a alguna de estas enfermedades en base a un defecto genético común que tenga tanto penetrancia como expresividad variables²³. Se sabe, por ejemplo que se puede demostrar factor reumatoide en el 5 por ciento de la población general norteamericana si se emplean técnicas suficientemente sensibles²⁴.

La hidralazina parecería tener la capacidad de desenmascarar la predisposición a estos padecimientos mediante alguna acción farmacológica específica que se desconoce y tal vez encauzarla hacia la modalidad Lupus Eritematoso. En este sentido, la hidralazina parece ser el agente más potente, si bien otras drogas (penicilina, sulfanilamidas, isoniazida) pueden hacerlo, por sí mismas o mediante reacciones alérgicas. Por último,

es probable que el desarrollo de una hepatitis a virus en presencia de esa diatesis lúpica pueda tener como resultado una modificación del curso de la hepatitis con tendencia hacia la cirrosis postnecrótica en lo que se ha venido a conocer como hepatitis lupoide²⁷.

RESUMEN

Aproximadamente un 10 por ciento de los pacientes que reciben hidralazina en el tratamiento de su hipertensión arterial desarrollan un síndrome afín al lupus eritematoso diseminado.

Se sugiere que en estos enfermos existe una predisposición al lupus eritematoso de carácter genético (diatesis lúpica) la cual es desenmascarada por la droga.

El que tan alto porcentaje de la población general lleve tal predisposición genética no es inadmisible si se considera que es probable que tal predisposición sea una alteración fundamental de la que emanan tanto el lupus eritematoso diseminado como la artritis reumatoide y tal vez otros padecimientos.

REFERENCIAS

1. Dustan, Harriet P., Taylor, R. D., Corcoran, A. C. y Page, I. H.: *Rheumatic and Febrile Syndrome During Prolonged Hydralazine Treatment*. J. A. M. A. 154:23-29 (Jan. 2) 1954.
2. Perry, H. M., Jr. y Schroeder, H. A.: *Syndrome Simulating Collagen Disease Caused by Hydralazine (Apresoline)*. J. A. M. A. 154:670-673 (Feb. 20), 1954.
3. Muller, J. C., Rast, C. L., Jr., Pryor, W. W. y Orgain, E. S.: *Late Systemic Complications of Hydralazine (Apresoline) Therapy*. J. A. M. A. 157:894-899 (Mar. 12), 1955.
4. Schirger, Alexander y Spittell, J. A., Jr.: *Pharmacology and Clinical Use of Hydralazine in the Treatment of Diastolic Hypertension*. Am. J. Cardiol. 9: 854-859 (June), 1962.
5. Comens, Phillip.: *Chronic Intoxication From Hydralazine Resembling Disseminated Lupus Erythematosus and Its Apparent Reversal by Manganese*. En Seven, M. J. y Johnson, L. Audrey (Ed.) *Metal Binding in Medicine*. Philadelphia, J. B. Lippincott, 1960, pp. 312-329.
6. Rupe C. E. y Nicjel, S. N.: *New Clinical Concept of Systemic Lupus Erythematosus: Analysis of 100 Cases*. J. A. M. A. 171:1055-1061 (Oct. 24), 1959.
7. Haserick, J. R.: *Modern Concepts of Systemic Lupus Erythematosus: A Review of 126 Cases*. J. Chron. Dis. 1:317-334 (Mar.), 1955.
8. Moore, J. E. y Lutz, W. B.: *The Natural History of Systemic Lupus Erythematosus An Approach to Its Study Through Chronic Biologic False Positive Reactors*. J. Chron. Dis. 1:297-316 (Mar.), 1955.

9. Michael, S. R., Vural, I. L., Bassen, F. A. y Schaefer, Louis.: *The Hematologic Aspects of Disseminated (Systemic) Lupus Erythematosus*. Blood. 6:1059-1072 (Nov.), 1951.
10. Alarcón-Segovia, Donato y Osmundson, P. J.: *Peripheral Vascular Syndromes Associated With Systemic Lupus Erythematosus*. Review and Report of 13 Illustrative Cases. (Enviado a publicación).
11. Alarcón-Segovia, Donato y Alarcón, D. G.: *Pleuro-Pulmonary Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus*. Dis. Chest. 39:7-17 (Jan.), 1961.
12. Rabinowitz, Yae y Dameshek, William.: *Systemic Lupus Erythematosus After "Idiopathic" Thrombocytopenic Purpura: A Review*. Ann. Int. Med. 52:1-28, (Jan.), 1960.
13. Domz, C. A. McNamara, D. H. y Holzapfel, H. F.: *Tetracycline Provocation in Lupus Erythematosus*. Ann. Int. Med. 50:1217-1226 (May), 1959.
14. Zingale, S. B., Minzer, Leonard, Rosenberg, Benjamin y Lee S. L.: *Drug-Induced Lupus-Like Syndrome: Clinical and Laboratory Syndrome Similar to Systemic Lupus Erythematosus Following Antituberculous Therapy: Report of a Case*. Arch. Int. Med. 12:63-66 (July), 1963.
15. Rivero, Isaac, Siegel, Morris y Lee, S. L.: *Activation of Systemic Lupus Erythematosus by Prolonged Drug Therapy*. Leído en la reunión anual de la American Rheumatism Association, Junio 13 y 14, 1963. Atlantic City, N. J., Estados Unidos de América.
16. Tumulty, P. A.: *The Clinical Course of Systemic Lupus Erythematosus*. J. A. M. A. 156:947-963 (Nov.), 1954.
17. Hildreth, E. A., Biro, C. E. y McCreary, T. A.: *Persistence of the "Hydralazine Syndrome". A Follow-Up Study of Eleven Cases*. J. A. M. A. 173:657-660 (June 11), 1960.
18. Comens, Phillip.: *Experimental Hydralazine Disease and Its Similarity to Disseminated Lupus Erythematosus*. J. Lab. and Clin. Med. 47:444-454 (Mar.), 1956.
19. Gardner, D. L.: *The Response of the Dog to Oral L-Hydrazinophthalazine (Hydralazine)*. Brit. J. Exper. Path. 38:227-235 (Apr.), 1957.
20. Dubois, E. L., Katz, Y. J., Freeman, Vivian y Garbak, Frank.: *Chronic Toxicity Studies of Hydralazine (Apresoline) in dog With Particular Reference to the Production of the "Hydralazine Syndrome"*. J. Lab. and Clin. Med. 50:119-126, (July), 1957.
21. Schwartz, R. S., Lewis, R. M., Henry, W. B. y Gilmore C. E.: *Systemic Lupus Erythematosus in the Dog. (Resumen)*. J. Clin. Invest. 42:976 (June), 1963.
22. Holley, H. L.: *Drug Therapy and the Etiology of Systemic Lupus Erythematosus. (Editorial)*. Ann. Int. Med. 55:1036-1039 (Dec.), 1961.
23. Harvey, A. M.: *Autoimmune Disease and the Chronic Biologic False Positive Test for Syphilis*. J. A. M. A. 182:513-518 (Nov.), 1962.
24. Peterson, R. D. A. y Good, R. A.: *Interrelationships of the Mesenchymal Diseases With Consideration of Possible Genetic Mechanisms* En Degraff, A. C., and Greger, W. P. (Ed.): *Annual Review of Medicine*. Palo Alto, California, Annual Reviews, Inc., 1963 pp. 1-40.

25. Alarcón-Segovia, Donato, Galbraith, R. F., Maldonado, J. E. y Howard, M. M.; Jr.: *Systemic Lupus Erythematosus Following Thymectomy for Myasthenia Gravis: Report of Two Cases*. *Lancet*. 2:662-665 (Sept. 28), 1963.
26. Alarcón-Segovia, Donato, Herskovic, Teodoro, Bartholomew, L. G., Cain, J. C.; Shorter, R. G. y Dearing, W. H.: *Systemic Lupus Erythematosus Associated With Chronic Ulcerative Colitis: Relationship of the Clinical Onset of Lupus to Treatment With Azopyrin*. (Por publicarse).
27. Alarcón-Segovia, Donato, Bartholomew, L. G., Cain, J. C. y Baggenstoss, A. H.: *Significance of the L. E. Cell Phenomenon in Older Women With Chronic Hepatic Disease*. (Por publicarse).