

ASMA Y MEDICAMENTOS

Por el Dr. J. M.^a CORTADA MACÍAS

(Palma de Mallorca)

Es cada día mayor el número de enfermos que acuden a nosotros buscando solución a problemas que dicen les han sido producidos por los medicamentos. Las manifestaciones son muy diversas y en algunos casos no faltan las bronquiales. Evidentemente, por un lado, la proliferación del arsenal terapéutico y, por otro, el mejor conocimiento de los fenómenos de inmuno alergia, hace que este número de enfermos planteen problemas cada vez más concretos y que las demandas de solución sean más apremiantes.

Desde antiguo es conocido que la respuesta del organismo a las diferentes drogas puede dividirse en dos grandes grupos: *a)* normal o terapéutica y *b)* no terapéutica. Esta, a su vez, dividida en 1.º, respuesta no inmunológica; 2.º, respuesta indeterminada y 3.º, respuesta de hipersensibilidad o inmunológica.

Las respuestas no inmunológicas pueden ser a su vez: *a)* de tipo tóxico. Hay relación entre la dosis y la reacción; los trastornos pueden mejorarse, si se prescribe inmediatamente una sustancia neutralizante o bien se elimina la sustancia que ha provocado el cuadro. *b)* Tipo de intolerancia. Existe una exageración de la respuesta fisiológica a la cantidad de droga. Difiere la reacción en cada individuo y depende de características individuales. *c)* Tipo refractario. Cuando ni con cantidades excesivas de drogas existe ninguna clase de reacción. *d)* Tipo enzimático. Reacción en la que, según afirma WILLS, hay una notable modificación en la actividad celular y, en este caso, deben de alterarse de alguna manera los procesos metabólicos de las células. Es hipótesis atractiva mantener que lo hacen por la toxicidad selectiva sobre alguna enzima comprendida en el metabolismo de la célula aceptada. Yendo más lejos hay autores que atribuyen a las enzimas la formación de anticuerpos. *e)* Ecológicas. Es evidente que en la lucha por la vida de los elementos generalmente saprofitos en el organismo humano, ciertas drogas, antibióticos, por ejemplo, pueden modificar el equilibrio del medio decantándolo a favor de unos u otras: así sucede en las moniliasis.

Respuesta tipo indeterminado. Hay autores que piensan que estos fenómenos que dan ese tipo de respuesta, no son de mecanismo antígeno anticuerpos; para otros sí lo son y estas respuestas pertenecen al campo de la inmunología. Estamos en un estado límite en el que todo es posible. Ello debe de hacernos ver la complejidad y amplia posibilidad de reacciones por drogas. Los trabajos de MILLAN, los de URBACH tratan de explicar los fenómenos de sinergismo y biotropismo y a ellos nos remitimos. En este apartado, podemos incluir la reacción de JARISCH-HERXHEIMER clásicamente descrita en los luéticos tratados con arsénico o bismuto, que al poco de serles administradas estas sustancias tienen exacerbaciones brutales en sus lesiones. Nosotros hemos tenido ocasión de ver algo parecido en dos enfermos

portadores de amplias bronquiectasias al serles administrado un determinado tipo de tetraciclina. Pero en donde el límite reaccional entre fenómenos inmunológico o no, es más evidente cuando se habla del fenómeno de SCHWARTZMANN descrito ya en 1928 por este autor, y que se describe en su forma típica por la aparición de lesiones locales que pueden llegar hasta la necrosis en el sitio de inyección intradérmica de una sustancia bacteriana, cuando a las veinticuatro horas se administra la misma sustancia por vía endovenosa. Son amplias las teorías que explican este fenómeno; van desde los que opinan con WALZEN a la cabeza, que es un proceso de reactividad local de la piel; GERBEN, que lo reduce todo a fenómenos de índole circulatoria local, hasta URBACH, que hace un largo estudio de este fenómeno, relatando las condiciones para que se produzca y concluyendo que se trata de un proceso de hipersensibilidad no alérgica.

Vean como ya vamos llegando al punto en que ya sólo nos resta hablar de estos fenómenos desde el punto de vista del conflicto antígeno anticuerpo.

Respuesta tipo de hipersensibilidad. La teoría más sugestiva es la de WOLF-EISNER que indica que una droga introducida en el organismo puede formar con proteínas de los tejidos o suero del paciente, un alérgeno completo y acabar como tal con toda la secuela inmunológica que éste comporta. Se convierte en un antígeno proteína que al reaccionar con anticuerpos puede producir una respuesta alérgica; quizá estemos aquí en los umbrales del concepto de alergia artificial en el que luego insistiremos. De esta forma es posible que una persona sea sólo sensible a un determinado elemento químico. Esto es muy sugestivo y nos explicaría la realidad clínica de muchos pacientes que tienen respuesta de tipo alérgico frente a un determinado medicamento y, en cambio, no hay manera de detectarles cualquier otra sensibilización alérgica. Y, aunque sea adelantar acontecimientos probablemente está aquí la explicación de los trastornos, cada día más frecuentes, que producen los contrastes radiológicos yodados.

Pero además, y a ello le concedemos gran importancia, no hay que olvidar la existencia de drogas histamino-liberadoras, en las que la génesis del fenómeno alérgico queda ya más clara y perceptible. Sin duda, el más espectacular de todos los accidentes-fenómeno alérgico es el schok anafiláctico, que muchas veces vemos mal calificado de proceso disneico por proliferar este síntoma y en el que se liberan una serie de sustancias que parecen ser, farmacológicamente, las responsables del complejo sintomático, y entre las que la histamina es la principal, aunque no la única. No es momento de efectuar una disgresión sobre el papel de la histamina en el fenómeno alérgico, pero sí es preciso destacar rápidamente que hay una serie de sustancias de habitual uso en farmacia que son liberadoras de histamina y que en pocos lugares se les concede importancia como tales y que, además, muy pocas veces figuran como responsables de fenómenos alérgicos ni en estadísticas ni publicaciones sobre el tema. Así hay que recordar los estudios de SCHATER, KRANTZ, BLANKIN, HARIDAUX, sobre los tensoactivos y sobre bases orgánicas; los trabajos de COLLIERS y SOLLNAN, en hipotensores, entre ellos el priscol y, sobre todo, la apresolina, con accidentes que remedan exactamente una histamino-liberación, con urticaria, edema, cefalea, broncoespasmo, sudor facial, etc. No hay que olvidar la misma acción en ciertas aminas simpático-miméticas e hipertensivas, entre ellas las anfetaminas, de tan amplio uso hoy día; los trabajos de PATON y ELDRIGE con arginina y lisina, y la comunicación de PELLERAT sobre la acción paradójicamente bronco-constructora de algunos antihistamínicos.

Vemos con todo esto, y la lista no es exhaustiva, que muchos mediamentos que englobaríamos en un imaginario grupo de indiferentes desde el punto de vista alérgico, al ser histamino liberadores puede producir fenómenos de alergia y, por

tanto, dar manifestaciones de asma que nos explicaríamos bien recordando a TIFFENEAU cuando recaba para ello la intervención de dos factores: un sistema bronco-constrictor con umbral de excitación reducido anormalmente y la puesta en actividad de este sistema por medio de un conflicto anafiláctico liberador de histamina.

Es aquí donde cobra actualidad la referencia que hayamos hecho de alergia artificial, con su perdurabilidad frecuentemente en todo el resto de la existencia del paciente, y relacionar y diferenciar lo que sucede en alérgicos propiamente dichos. Pero ello, tampoco es ahora posible, por la premura del tiempo, y debemos sujetarnos ni aun a todas las manifestaciones clínicas, sino, como dice la temática general del Sympósium, a una de ellas: el asma. No es ésta la manifestación principal y más frecuente de las incompatibilidades medicamentosas; los signos cutáneos y los edematosos son mucho más numerosos; pero es evidente que hay fenómenos fríamente asmáticos, recordemos la mención a TIFFENEAU de hace unos momentos, y es también claro que hay fenómenos disneizantes que, al cursar con más o menos broncoespasmo o con otras manifestaciones respiratorias, son mal englobados en el síndrome asma. Estos fenómenos disneizantes, muchas veces nada tienen que ver con la alergia y son acompañamiento o secuela de otros fenómenos: shock y espasmos de coronarias principalmente. Pero es evidente que todos hemos visto, crisis de asma no vinculadas a la penetración aérea del alérgeno, y lo que es dudoso en alimentos es más claro en medicamentos. Desde antiguo, la ipecacuana, la aspirina y el ursol son conocidos como provocantes de crisis de asma en enfermos alérgicos o no. A ellos modernamente se ha unido la penicilina y los contrastes radiológicos yodados principalmente.

Estamos, pues, en una realidad clínica de fenómenos asmatiformes producidos por medicamentos. Y la primera pregunta que surge es de que si esto es muy frecuente y a qué drogas hay que achacar la responsabilidad de estos fenómenos. Hemos buscado estadísticas y no las hemos encontrado. Hemos encontrado casos publicados por OEHLING, SUBIZA, entre nosotros, algún extranjero, pero una cosa son casos y otra cosa es estadística. Al intentar hacer la nuestra, hemos visto las dificultades, y lo que podía ser crítica se torna en comprensión, ya que, en primer lugar, es difícil buscar enfermos de este tipo, en los que el síndrome bronquial haya podido comprobarse de un modo cierto, ya que, generalmente, hablan de lo que les sucedió y no de lo que les sucede; otro inconveniente, y al que ya nos hemos referido, es que predominan los síntomas cutáneos y los edematizantes sobre los bronquiales, y aun en éstos, ya hemos dicho que pueden estar muy alejados a una etiología alérgica. Tampoco ayuda el que, muchas veces, el enfermo no relaciona su sintomatología con medicamentos, y ha de ser el clínico el que haga hincapié en ello y además, y a ello le damos gran importancia, como bien ha demostrado LÓPEZ BOTET, los alérgenos se potencian, y entonces surgen las polisensibilizaciones y las complicaciones diagnósticas, sobre todo si pretendemos individualizar el provocante. Y para cerrar este apartado, no es menor la dificultad diagnóstica cuando, además de la clínica, queremos demostrar la existencia de un alérgeno medicamentoso, bien por medio de pruebas cutáneas, de laboratorio, de inmmunoalergia, etc. A esto nos referiremos enseguida cuando, al presentarles nuestra casuística les hablemos de los métodos diagnósticos empleados.

En esta diapositiva vemos nuestra estadística, que comentamos brevemente.

Número de historias revisadas: 1.586.

Fenómenos de etiología medicamentosa: 67, o sea, el 4,4 %.

Distribuidos así:

Contrastes radiológicos iodados	29
Barbitúricos	6
Penicilina	4
Bacitricina	1
Cloramfenicol	2
Piramidón	1
Anestésicos locales	16
Azufre	6
Pas	3
Aspirina	5
Estreptomina	2
Terramicina	3
Sulfamidas	4
Fenilbutazonas	8
Clorpromazina	6

Un breve comentario. En primer lugar, si contamos las cifras de después de cada medicamento, vemos que superan en número 67. Ello es debido a que en varios casos las sensibilizaciones son múltiples y es imposible aislarlas. Llama la atención las elevadas cifras de contrastes radiológicos yodados y de anestésicos locales; tiene su explicación en el que una gran parte de estos enfermos proceden del Servicio de Alergia de la S. S., que dirigimos, y son enviados en gran cantidad por los radiólogos, dentistas y cirujanos a la menor sospecha, siendo estas especialidades de gran contingente de enfermos. Debemos advertir que hemos incluido los casos, cualquiera que sea su sintomatología, ya que si nos refiriéramos solamente a las manifestaciones bronquiales, el número sería mucho menor, ya que en la gran mayoría de casos hay una polisintomatología, prácticamente imposible de diferenciar.

En esta diapositiva vemos a estos 67 casos en relación a una serie de datos, tanto de historia clínica como de exploración:

Con historia clínica confirmativa	61
Con antecedentes alérgicos	39
Con tests cutáneos positivos	42
Otras pruebas confirmativas	8
Con eosinofilia periférica	9
Con eosinofiliotaxia	32
Con reacción de MIKOL acertada	46

Otro comentario. Enseguida llama la atención que en más del 50 % de enfermos hay signos de alergia francamente claros: antecedentes, test cutáneos, eosinofiliotaxia y reacción de MIKOL, respectivamente, en un 58, 62, 48 y 70 % de los casos. Es interesante fijarnos en que la reacción de MIKOL, látex histamina, es ampliamente confirmativa. Nosotros somos ampliamente partidarios de la citada reacción, que hacemos sistemáticamente, y, aunque de alergia inespecífica, consideramos muy útil. Preparamos una comunicación sobre este tema basada en más de 2.000 reacciones, y que presentaremos en el próximo Congreso de Alergia. Tampoco es de despreciar, ni mucho menos, la prueba de la eosinofiliotaxia, que realizamos según la técnica de LAHOZ. Quizá sea la más demostrativa de todas las pruebas. Referente a los tests cutáneos, solamente resaltar que su valor es también evidente. No podemos extendernos ni en técnicas ni concentraciones, pero hemos seguido las técnicas clásicamente descritas para estas sustancias. Vemos

que la eosinofilia en sangre periférica es prácticamente nula. En el apartado otras pruebas, podríamos incluir los casos en que hemos efectuado reacciones serológicas, siguiendo las técnicas que propugna THIERS y que, por lo dificultosas y vistos los resultados, no compensan en modo alguno. Desde luego, no ha de sorprendernos que haya diversidad de opiniones en lo referente a las técnicas en esta diapositiva expresadas. Sabemos que no son todas y que algunas de estas técnicas pueden ser arduamente discutidas. Conformes; pero nosotros hemos de decir honradamente lo que hacemos, reconociendo por anticipado nuestras limitaciones.

En esta otra diapositiva vemos lo que encontramos en los 29 enfermos sensibles a los contrastes radiológicos iodados:

Con historia clínica confirmativa	21
Con antecedentes alérgicos	14
Con tests cutáneos positivos	20
Otras pruebas	3
Con eosinofilia periférica	2
Con eosinofiliotaxia	15
Con reacción de MIKOL	17

En el apartado de antecedentes alérgicos, y esto es válido para todos los enfermos, incluimos no sólo los familiares, sino los patológicos, tipo eczema, urticarias, rinitis, etc.

En esta otra vemos lo referente a los 4 sensibles a la penicilina:

Con historia clínica confirmativa	4
Con antecedentes	2
Con tests cutáneos positivos	2
Otras pruebas	0
Con eosinofilia periférica	0
Con eosinofiliotaxia	4
Con reacción de MIKOL	1

De entrada ya les afirmamos que nosotros tenemos mucho pánico a efectuar pruebas cutáneas a estos enfermos y, sobre todo, con penicilina. Hacemos escaras y a lo más cutirreacciones, y creemos que si la clínica acompaña y conjuntamente a ella hay otra prueba positiva de las mencionadas, es un poco expuesto acudir a practicar intradermos, que, repetimos, nosotros no hacemos nunca. De todas las pruebas es la de la eosinofiliotaxia la más demostrativa, lo que refrenda la opinión muy favorable, que ya hemos expuesto referente a este método. Nuestros 4 enfermos, ello es curioso, han presentado manifestaciones respiratorias como signo de intolerancia a la droga. Nos ha llamado un poco la atención, conociendo los trabajos de PÉREZ GUERRERO en obreros de la fábrica de antibióticos, en los que encuentra un 10 % de pruebas cutáneas positivas, el pequeño número dentro del total de nuestra casuística de sensibles a la penicilina. Creemos que ello es debido a la índole de nuestro Servicio, al que acude el enfermo dudoso, ya que el que con certeza sabe no tolerar la penicilina ya no consulta. La penicilina, lo repito, es antibiótico que nos da miedo, no sólo en su empleo indiscriminado, sino en la investigación de unas posibles sensibilizaciones al mismo. Empero no resisto el relatarles brevemente un caso de desinsibilización que nos vimos precisados a efectuar en un enfermo afecto de una carditis reumática y que precisaba, según el laboratorio y la bacteriología, imprescindiblemente de la penicilina. Este enfermo, joven de diecinueve años, relataba tres historias de schok con grave colapso en las veces que había recibido penicilina por diversos brotes de su enfermedad reumática, en el último de los cuales precisó ser traqueostomizado para

recuperarlo con respiración controlada. Ante esto, nosotros empleamos la técnica preconizada por WOLFROMM y NATAFF, en la que se logra el acostumbramiento rápido a la penicilina, partiendo de inyectar dosis pequeñísimas, de 1 unidad y aumentando la dosis de 10 en 10 unidades cada hora hasta llegar a 100; entonces, el aumento es más rápido y en cuarenta y ocho horas fue posible inyectar cuatro millones de unidades. Estas inyecciones se hacen bajo una cobertura fabulosa de corticoides; en nuestro caso fueron de 60 mg. de prednisona cada doce horas. Fíjense ustedes que hemos dicho acostumbramiento a la penicilina; usamos esta palabra como los autores del método, sin hablar de desensibilización. El mecanismo de habituación no es bien conocido, pero es diferente del de desensibilización.

En esta diapositiva vemos lo referente a los anestésicos locales:

Con historia clínica confirmativa	14
Con antecedentes alérgicos	7
Con tests cutáneos positivos	6
Otras pruebas	2
Con eosinofilia periférica	1
Con eosinofiliotaxia	9
Con reacción de MIKOL acertada	6

En esta otra, lo de los 5 sensibles a la aspirina:

Con historia clínica confirmativa	5
Con antecedentes	3
Con tests cutáneos positivos	0
Otras pruebas	0
Con eosinofilia periférica	0
Con eosinofiliotaxia	3
Con reacción de MIKOL acertada	3

Aquí nos llama la atención la negatividad de las pruebas cutáneas, que había ya sido observada por otros autores.

No podemos extendernos más, ya que el tiempo es ya consumido y hemos de dar ejemplo de brevedad.

Empero, unas consideraciones finales. Ante el individuo que quiere saber a qué medicamento es sensible, ¿qué conducta adoptar? Y cuando esta sensibilidad está detectada, ¿qué hacer?

Creemos que, para responder a la primera pregunta, el contenido de la historia clínica es fundamental. Si repasamos la casuística aquí expuesta, vemos que éste es el dato más importante. Aparece constante en todos los casos. Las demás pruebas son muy variables en sus resultados y, por lo general, poco concordantes. Esperemos que las técnicas que hace poco nos indicaba el Dr. OEHLING estén pronto a nuestro alcance y sean una buena ayuda diagnóstica. Pero de momento, y al menos en nuestro medio, debemos de recalcar lo fundamental que resulta la historia clínica.

En lo referente a la conducta a seguir en el uso de estos medicamentos y en el enfermo sensible, creemos que sólo hay una: abstenerse de usarlos. Jamás podremos garantizar que no darán accidentes. Aquí repaso mentalmente tantos casos de sensibilización a contrastes radiológicos yodados y veo que, a pesar de pruebas cutáneas negativas, a pesar de pruebas conjuntivales negativas, a pesar de inyectar previamente medio centímetro de la sustancia por vía endovenosa sin que se presenten trastornos, al efectuar la perfusión completa, ésta se ha tenido que in-

terrumpir y hemos tenido que actuar rápidamente, porque la aparición de trastornos, disneizantes principalmente, indicaban que el enfermo no toleraba la sustancia. Y lo mismo con los anestésicos.

Coincidiendo con SUBIZA, ampliamos las pruebas con antibiótico y recomendamos al paciente del uso del que no da reacción; por lo general, la eritromicina.

Otro factor a tener en cuenta son las asociaciones medicamentosas, que no solamente pueden potenciar los efectos de sus componentes, sino que pueden permanecer ignorados por el que va a tomar el producto. Es necesario conocer todo esto.

Y termino volviendo a cosas ya dichas al principio: ¿Hasta qué punto son reacciones alérgicas estos fenómenos? ¿No serán efectos secundarios de los medicamentos en muchos casos, y, como dice MORRISON, SMIT, su desconocimiento (el de estos efectos) impide el buen uso de los mismos? ¿Se tratará de procesos en el límite de los procesos inmunológicos?

Todas estas y muchas otras preguntas pueden hacerse. Si ahora, con su intervención, algunas de ellas quedan aclaradas, al agradecimiento de haberme escuchado uniré mi reconocimiento por disipar alguna de estas dudas que flotan en mi ánimo después de haberles expuesto mi experiencia en este asunto.