

Toxicodermias II



Álvaro Sánchez Vicens

Médico adjunto. Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud Integrado de Alaquàs (Valencia).



José Luis Sánchez Carazo

Jefe clínico. Servicio de Dermatología. Consorcio Hospital General Universitario de Valencia.

RESUMEN

Dado el aumento de supervivencia y tratamientos, hay un elevado uso de fármacos, lo que conlleva el incremento de la frecuencia de las reacciones adversas medicamentosas. De todas ellas, las que afectan a la piel son las más comunes. Algunas son potencialmente graves, aunque poco frecuentes. Son estas las que se revisan en el artículo: pustulosis exantemática aguda generalizada (aparición súbita de múltiples pústulas estériles); exantema medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, en el mismo espectro y más graves, con despegamiento de la piel.

INTRODUCCIÓN

Se denomina *toxicodermia* al conjunto de reacciones en la piel, mucosas y/o anejos causadas por medicamentos que entran en el cuerpo¹.

El órgano más frecuentemente afectado en las reacciones adversas medicamentosas (RAM) es la

piel; sin embargo, a menudo, hay una afectación de órganos, lo que indica que las RAM son sistémicas².

Los fármacos que producen la mayoría de las reacciones alérgicas son antibióticos, antiinflamatorios y anticomiciales, aunque cualquier fármaco puede provocar una toxicodermia.

Únicamente el 2 % de las erupciones cutáneas son realmente peligrosas para la vida³. De hecho, una toxicodermia de características benignas no obliga a contraindicar el fármaco responsable.

Ciertos fármacos están asociados a riesgos más elevados de reacción. Históricamente, la medicación antiepiléptica se ha relacionado con un mayor riesgo de inducir RAM cutáneas graves. Los individuos portadores de infecciones por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) tienen un aumento del riesgo de un 1000 % de sufrir RAM cutáneas graves con respecto a la población general⁴. Múltiples RAM cutáneas graves están mediadas por mecanismos inmunitarios, y los estudios de asociación genética han identificado una fuerte relación entre las reacciones de hipersensibilidad a ciertos fármacos y alelos específicos del sistema HLA (antígeno leuco-

citario humano; del inglés, *human leukocyte antigen*); por ejemplo, el HLA-B*57:01 con el síndrome de hipersensibilidad al abacavir, o el HLA-B*15:02 con el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ)/necrólisis epidérmica tóxica (NET) inducidos por carbamazepina en poblaciones asiáticas⁵.

La piel presenta diversos patrones de reacción. La correcta identificación de las lesiones cutáneas es fundamental para establecer un diagnóstico acertado.

CUADROS CON POSIBLE COMPROMISO VITAL

Nos centraremos, fundamentalmente, en las erupciones por fármacos exantemáticas con afectación sistémica que pueden tener un compromiso vital: pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG), exantema medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS; del inglés, *drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*), y SSJ y NET.

Pustulosis exantemática aguda generalizada

La característica de la PEAG es la aparición súbita de decenas —y, en ocasiones, cientos— de pústulas estériles no foliculares, con eritema y edema difuso, de predominio en zonas flexurales y con respeto de las mucosas. Parece haber predisposición genética, pues se han encontrado involucrados los HLA B51, DR11 y DQ3.

La fase aguda de la enfermedad conlleva clásicamente fiebre alta (38 °C), leucocitosis con recuento neutrofilico superior a 7000/mL y linfadenopatías. La afectación visceral es rara, aunque podemos encontrar, en ocasiones, leves aumentos del aclaramiento de creatinina o de las enzimas hepáticas.

Habitualmente, la PEAG se resuelve rápidamente 1-4 días tras la retirada del fármaco causante. El uso de corticoides tópicos ha supuesto la resolución precoz y disminución de la media de hospitalización. Los fármacos con asociación más fuerte al

cuadro son la ampicilina/amoxicilina, las quinolonas, la hidroxyclorequina, las sulfonamidas, la terbinafina y el diltiazem⁶.

Exantema medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos

Se caracteriza por una combinación variable de: (i) antecedentes inmunitarios inducidos por fármacos; (ii) aparición más tardía que otras reacciones farmacológicas; (iii) mayor duración que las «erupciones causadas por medicamentos» comunes; (iv) participación de múltiples órganos; (v) activación de linfocitos (agrandamiento de ganglios, linfocitosis, linfocitos atípicos); (vi) eosinofilia; y (vii) reactivación frecuente del virus. Es una reacción sistémica potencialmente mortal que afecta a múltiples órganos y puede ser causada por un número limitado de fármacos⁷.

El DRESS puede manifestarse hasta 2-3 meses después del contacto inicial con el agente causal, con síntomas que incluyen fiebre, exantema, linfadenopatía, hepatitis y leucocitosis con eosinofilia. Las lesiones cutáneas son típicamente pápulas eritematosas y máculas eritematosas parcheadas, que pueden ser pruriginosas y confluentes, a veces, asemejándose a una erupción maculopapular benigna y, en ocasiones, en diana. Las lesiones individuales, a menudo, son hemorrágicas y se distribuyen simétricamente en la cara, el tronco y las extremidades.

Las lesiones cutáneas más características durante la fase más temprana de la enfermedad son el edema periorbitario y facial y el eritema con pústulas del tamaño de la cabeza de un alfiler (fig. 1). Las superficies mucosas pueden mostrar algunas lesiones, especialmente, los labios y la mucosa oral, aunque la afectación de las mucosas se encuentra en más del 50 % de los pacientes.

La linfadenopatía se puede encontrar en más del 70 % de los pacientes durante el curso temprano de la enfermedad. En los análisis sanguíneos, el hallazgo más frecuente es la eosinofilia, estando presente en el 66-95 % de los pacientes, seguido de la linfocitosis atípica⁸. La afectación visceral es común



FIGURA 1. Afectación facial del exantema medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS; del inglés, *drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*).

y determina la gravedad y el pronóstico de la enfermedad.

Para el diagnóstico de DRESS, es necesario cumplir los siguientes criterios:

1. Erupción cutánea aguda.
2. Fiebre ($>38\text{ }^{\circ}\text{C}$).
3. Linfadenopatía de, al menos, dos sitios.
4. Afectación de, al menos, un órgano interno.
5. Linfocitosis ($>4 \times 10^3/\mu\text{L}$) o linfocitopenia ($<1,5 \times 10^3/\mu\text{L}$).
6. Eosinofilia sanguínea ($>10\%$ o $700/\mu\text{L}$).
7. Trombocitopenia ($<120 \times 10^3/\mu\text{L}$).

Según este sistema de puntuación, los pacientes se clasifican en diagnóstico definitivo (>6), probable (4-5), posible (2-3) o sin diagnóstico de DRESS (<2)⁹. Los fármacos causantes se limitan a unas pocas categorías farmacológicas, incluidos los anticonvulsivos, los agentes antiinfecciosos (antibióticos, antituberculosos y antivirales), las sulfonamidas y los medicamentos para reducir el ácido úrico; a menudo, se asocian a la ingesta de carbamazepina, dapsona, fenitoína, sulfasalazina, fenobarbital, alopurinol y zonisamida.

El curso clínico del DRESS, generalmente, dura más de 15 días, con una tendencia a cuadros clínicos muy prolongados. A veces, se pueden encontrar

casos de reactivaciones episódicas de los virus del herpes humano (VHH), especialmente, del VHH-6¹⁰.

El tratamiento consiste en corticoides sistémicos hasta lograr el control completo de la enfermedad. Se ha propuesto una dosis inicial de 0,5 a 1,0 mg/kg al día de prednisolona, con una disminución gradual durante 2-3 meses. Puede reducir la aparición de brotes de la enfermedad y disminuir la probabilidad de desarrollo de secuelas autoinmunitarias. Se necesitan ajustes individuales para cada caso según la gravedad de la enfermedad y la comorbilidad subyacente.

Son signos de alarma que nos deben hacer saltar las alertas la aparición de: edema facial, eosinofilia marcada, lesiones en mucosas o conjuntivas, ojos o piel dolorosos, lesiones cutáneas grisáceas y desprendimientos/erosiones epidérmicas, que indican una mayor posibilidad de una erupción grave por el fármaco.

Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica

Son emergencias médicas raras, pero muy graves. La evidencia indica cada vez con más fuerza que son dos entidades dentro del mismo espectro de reacciones adversas cutáneas graves, diferenciadas únicamente por el grado de de desprendimiento de la piel y que, por ello, no debemos estudiarlos como dos eventos distintos. La mortalidad del SSJ está en torno al 5%, llegando al 20-25% en casos de NET.

Las lesiones de NET/SSJ aparecen inicialmente en la zona preesternal, la cara, las plantas y las palmas. La afectación de las mucosas oral, ocular y genital se caracteriza por eritema y erosiones y está presente en el 90% de los pacientes (fig. 2). Las lesiones iniciales son máculas eritematosas lívidas, que pueden o no presentar infiltración, con tendencia a colapsar de forma precoz y evolucionar a ampollas tensas¹¹. Conforme progresa la enfermedad, las lesiones forman áreas extensas y confluentes de despegamiento de la piel. El signo de Nikolski es positivo. La extensión de las lesiones es el factor pronóstico más importante. De hecho, se ha pro-



FIGURA 2. Afectación mucosa en el síndrome de Stevens-Johnson.

puesto clasificar a los pacientes en función del área afectada, siendo <10 % en el SSJ, del 10-30 % en la zona de *overlap* y >30 % en la NET. Las secuelas más frecuentes son la hipo- e hiperpigmentación cutáneas (afectación del 63 %), la afectación ocular (50 %) y la distrofia ungueal (37,5 %) ¹².

Los fármacos a los que más frecuentemente se asocia este cuadro clínico son el alopurinol, los anticonvulsivos, los antibióticos y los antiinflamatorios no esteroideos.

La escala de necrosis epidérmica tóxica (SCORTEN; del inglés, SCORE of Toxic Epidermal Necrosis) se utiliza como factor predictivo de la mortalidad

de los pacientes con SSJ/NET. Consta de siete variables, que otorgan un punto cada una. Una puntuación alta en la SCORTEN (tabla 1) se asocia a un riesgo alto de mortalidad ¹³.

Es necesario el examen histopatológico para el diagnóstico de SSJ/NET. Se caracteriza por hallazgos que consisten en múltiples queratinocitos apoptóticos confluentes que forman una necrosis epidérmica, una capa basal vacuolizada e infiltrados dérmicos y perivasculares linfocíticos escasos. La apoptosis, que se considera la lesión dérmica principal, esta inducida por linfocitos T CD8 + citotóxicos, mediante el ligando Fas-Fas o la vía perforina/granzima ¹⁴.

El tratamiento en la fase aguda depende de si el fármaco tiene una semivida muy larga y es dializable. En ese caso, debemos incluir la purificación extrarrenal (para acelerar su eliminación). Posteriormente y de inicio en el resto de casos, se requiere una hidratación adaptada a la superficie despegada/despegable, calentamiento, baños antisépticos/aerosoles, apósitos grasos no pegajosos, cuidados múltiples diarios de las mucosas oral, ocular y genital, nutrición enteral, y analgesia. La ciclosporina (antiapoptótica e inhibidora del CD8 citotóxico) podría asociarse a una reducción en la mortalidad global de la enfermedad en fase aguda. En análisis recientes, se ha demostrado que las inmunoglobulinas intravenosas no son eficaces.

TABLA 1. Escala SCORTEN

Factor de riesgo	0	1
Edad	<40 años	>40 años
Malignidad asociada	No	Sí
Frecuencia cardíaca (l.p.m.)	<120	>120
BUN sérico (mg/dL)	<28	>28
Superficie corporal individual o en peligro	<10 %	>10 %
Bicarbonato sérico (mEq/L)	>20	<20
Glucosa sérica (mg/dL)	<252	>252

BUN: nitrógeno ureico sanguíneo (del inglés, *blood urea nitrogen*); SCORTEN: escala de necrosis epidérmica tóxica (del inglés, SCORE of Toxic Epidermal Necrosis).

La terapia con corticoides es actualmente la principal herramienta terapéutica independientemente de sus modalidades (corticoides locales o generales), y debe mantenerse (de 3 a 6 meses) y reducirse lentamente para evitar desarrollos prolongados o recaídas de la enfermedad¹⁵.

El tratamiento adyuvante o de soporte consiste en medidas generales, que incluyen el manejo y la cura de las heridas, la permeabilización de la vía aérea, el balance electrolítico, el manejo de la fluidoterapia y de la función renal y el control del dolor:

- **Corticoides:** se han asociado de forma significativa a la disminución de la duración de la fiebre y de las lesiones cutáneas; se propone una terapia con pulsos de metilprednisolona de 500 mg/24 h durante tres días.
- **Ciclosporina:** en dosis de 3 mg/kg al día durante 10 días, con reducción progresiva durante un mes; se ha observado que tanto la mortalidad como la progresión del despegamiento de la piel son menores de lo esperado.
- **Inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF; del inglés, tumor necrosis factor):** se ha demostrado que con una única inyección de 50 mg de etanercept se logra la supervivencia de todos los pacientes con una respuesta con reepitelización completa y una media de curación de 8,5 días.
- **Plasmaféresis:** es una alternativa recomendada por expertos japoneses para pacientes que son refractarios a altas dosis de corticoides.
- **Inmunoglobulinas intravenosas:** se recomienda la administración precoz de dosis altas (2-4 g/kg) en casos graves de NET, aunque el mecanismo todavía es incierto. Un metanálisis reciente ha demostrado que no hay diferencias en la mortalidad de los pacientes tratados con esta terapia¹⁶.

BIBLIOGRAFÍA

1. Roujeau JC, Bonnetblanc JM, Schmutz JL, Crickx B. Iatrogenie. Diagnostic et prevention. Toxicodermies medicamenteuses. *Ann Dermatol Venereol.* 2002;129(10 Suppl):S163-9.
2. French LE, Prins C. Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. En: Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV (eds.). *Dermatology.* Vol. 3. 3.ª ed. Nueva York: Elsevier; 2013. p. 319-34.
3. Bircher AJ, Scherer K. Delayed cutaneous manifestations of drug hypersensitivity. *Med Clin North Am.* 2010;94(4):711-25, x.
4. Coopman SA, Johnson RA, Platt R, Stern RS. Cutaneous disease and drug reactions in HIV infection. *N Engl J Med.* 1993;328(23):1670-4.
5. Mustafa SS, Ostrov D, Yerly D. Severe cutaneous adverse drug reactions: presentation, risk factors, and management. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2018;18(4):26.
6. Sidoroff A, Dunant A, Viboud C, Halevy S, Bouwes Bavinck JN, Naldi L, et al. Risk factors for acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)-results of a multinational case-control study (EuroSCAR). *Br J Dermatol.* 2007;157(5):989-96.
7. Shiohara T, Kano Y, Takahashi R, Ishida T, Mizukawa Y. Drug-induced hypersensitivity syndrome: recent advances in the diagnosis, pathogenesis and management. *Chem Immunol Allergy.* 2012;97:122-38.
8. Karduan SH, Sekula P, Valeyrie-Allanore L, Liss Y, Chu CY, Creamer D, et al.; RegiSCAR study group. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an original multisystem adverse drug reaction. Results from the prospective RegiSCAR study. *Br J Dermatol.* 2013;169(5):1071-80.
9. Karduan SH, Sidoroff A, Valeyrie-Allanore L, Halevy S, Davidovici BB, Mockenhaupt M, et al. Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist? *Br J Dermatol.* 2007;156(3):609-11.
10. Seishima M, Yamanaka S, Fujisawa T, Tohyama M, Hashimoto K. Reactivation of human herpesvirus (HHV) family members other than HHV-6 in drug-induced hypersensitivity syndrome. *Br J Dermatol.* 2006;155(2):344-9.
11. Aydin F, Cokluk C, Senturk N, Aydin K, Canturk MT, Turanlı AY. Stevens-Johnson syndrome in two patients treated with cranial irradiation and phenytoin. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006;20(5):588-90.
12. Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, Shear NH, Naldi L, Roujeau JC. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. *Arch Dermatol.* 1993;129(1):92-6.
13. Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocchi M, Roujeau JC, Revuz J, Wolkenstein P. SCORTEN: a severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol.* 2000;115(2):149-53.
14. Hasegawa A, Abe R. Recent advances in managing and understanding Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *F1000Res.* 2020;9:F1000 Faculty Rev-612.
15. Ingen-Housz-Oro S, Duong TA, De Prost N, Colin A, Fardet L, Lebrun-Vignes B, et al.; centre de référence des dermatoses bulleuses toxiques et toxidermies graves et le FISARD. Traitement des toxidermies graves. *Ann Dermatol Venereol.* 2018;145(6-7):454-64.
16. Zimmermann S, Sekula P, Venhoff M, Motschall E, Knaus J, Schumacher M, et al. Systemic immunomodulating therapies for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2017;153(6):514-22.