

Farmacodermias severas

María Lapadula, María Florencia Pedrini y Matías Maskin

Esta sección actualiza temas de interés en la práctica dermatológica. Usamos el método de preguntas y elección múltiple de respuestas, con breves comentarios ad hoc.

PREGUNTAS

- ¿Cuál de los siguientes signos o síntomas **no** es indicador de reacción severa a drogas?
 - Edema facial, sobre todo centrofacial.
 - Piel dolorosa.
 - Fiebre y linfadenopatías.
 - Rash morbiliforme.
 - Urticaria aguda y angioedema.
- Respecto a las características clínicas de la Reacción a Drogas con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS: *Drug Related Eosinophilia with Systemic Symptoms*), marque la respuesta correcta:
 - Presenta una mortalidad entre el 20% y 30%.
 - El inicio de los síntomas ocurre habitualmente a las 48-72 horas de la administración de la droga causal.
 - El órgano interno afectado con mayor frecuencia es el riñón.
 - La principal causa de muerte son las infecciones asociadas a las alteraciones cutáneas.
 - El hallazgo clínico extracutáneo más frecuente es la presencia de adenopatías.
- Marque verdadero o falso según corresponda. El compromiso muco-cutáneo en el DRESS se caracteriza por:
 - Ocurre en un 40-60% de los casos.
 - Al igual que en los casos de SJS/NET existe un importante compromiso mucoso.
 - La presencia de edema facial y fiebre en etapas tempranas debe hacer sospechar el inicio de una farmacodermia severa.
 - Se caracteriza por la presencia de un exantema morbiliforme macular que evoluciona a una erupción máculo-papular confluyente con la presencia de pústulas.
- La severidad de los trastornos cutáneos refleja el grado de compromiso de los órganos internos.
- Marque la respuesta correcta respecto al tratamiento y prevención del DRESS:
 - El único tratamiento indiscutido es la suspensión de la droga causal.
 - El uso de corticoides sistémicos está discutido y se desaconseja por los posibles efectos deletéreos sobre el curso de la enfermedad.
 - Se recomienda asociar N-acetilcisteína al tratamiento, por su efecto inmunomodulador y la inhibición de la expresión de I-CAM en los queratinocitos.
 - Los familiares de primer grado de un paciente con DRESS pueden recibir la droga causal sin riesgos.
 - Un paciente con DRESS por fenobarbital puede continuar su tratamiento con carbamazepina.
- Con respecto a las manifestaciones clínicas de la pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), marque la opción correcta:
 - Compromete en un alto porcentaje las membranas mucosas.
 - Resuelve en forma espontánea al mes de iniciado el cuadro clínico.
 - Habitualmente comienza con máculas purpúricas que comprometen el rostro y los pliegues.
 - En el 90% de los casos es desencadenada por una infección viral.
 - Se caracteriza por presentar pequeñas pústulas estériles no foliculares.

6. ¿Cuál de los siguientes hallazgos histopatológicos se presenta con más frecuencia en la PEGA?
 - a. Espongiosis subcórnea y/o pústulas intraepidérmicas.
 - b. Pústulas intraepidérmicas, con acantosis y papilomatosis.
 - c. Edema a nivel de la dermis papilar y la presencia de un infiltrado neutrofílico perivasculoso con escasos eosinófilos.
 - d. Pústulas intraepidérmicas acompañadas de necrosis epidérmica extensa y escaso infiltrado inflamatorio perifolicular.
 - e. a y c son correctas.
7. ¿Cuál de los siguientes eventos es el principal responsable de las manifestaciones cutáneas del NET?
 - a. Necrosis de queratinocitos.
 - b. Infiltrado inflamatorio polimorfonuclear.
 - c. Ataque citotóxico directo mediado por células NK (natural killer).
 - d. Apoptosis de queratinocitos.
 - e. Presencia de anticuerpos anti-desmosomas.
8. El intervalo de tiempo típico que media entre la administración de una droga y la aparición de NET es:
 - a. Primeras 24 horas.
 - b. De 2 a 5 días.
 - c. De 7 a 21 días.
 - d. De 21 a 35 días.
 - e. 30 a 60 días.
9. ¿Cuál de las siguientes características constituye la principal diferencia entre NET y SSJ?
 - a. Confluencia de lesiones en cara y tronco.
 - b. Porcentaje de superficie corporal comprometida (despegamiento).
 - c. Presencia de síntomas sistémicos.
 - d. Presencia de lesiones en forma de escarapelas atípicas.
 - e. Compromiso mucoso.
10. Teniendo en cuenta el sistema de estratificación de riesgo denominado SCORTEN ¿qué datos *de laboratorio* considera relevantes para el pronóstico de un paciente con NET?
 - a. Urea, glucosa y bicarbonato.
 - b. Hepatograma.
 - c. Recuento de glóbulos blancos.
 - d. Eosinofilia >1000 mm³.
 - e. CPK y aldolasa
11. Coloque verdadero o falso (V o F) en relación con las siguientes afirmaciones respecto del tratamiento del SSJ/NET:
 - a. La base del uso de la inmunoglobulina humana en el NET es que ha demostrado inhibir la interacción Fas-FasL y la muerte celular *in vitro*.
 - b. Estudios no controlados sugieren que los corticoides sistémicos deben ser evitados en los casos más severos.
 - c. Es necesaria la administración de antibióticos profilácticos, ya que la principal causa de muerte en el NET son las complicaciones infecciosas.
 - d. Los cuidados oftalmológicos son importantes ya que el compromiso ocular puede llevar a secuelas irreversibles.
 - e. Debe realizarse debridamiento quirúrgico agresivo de la piel, para evitar necrosis y sobreinfección.

RESPUESTAS

1. Opción correcta: d.
 Aproximadamente el 2% de todas las reacciones a drogas son consideradas severas de acuerdo a la siguiente definición de la Organización Mundial de la Salud (OMS): "...si resultan en muerte, requieren hospitalización o prolongación de una internación, si resultan en incapacidad permanente o transitoria o si amenazan la vida".
 Se considera que la anafilaxis, urticaria aguda, angioedema, algunos tipos de vasculitis, pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), DRESS, síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y Necrosis Epidérmica Tóxica (NET) son reacciones severas a drogas.
 Cuando se sospecha una reacción a drogas, la presencia de algunos signos, síntomas y datos de laboratorio deben alertar al médico tratante ya que indican una reacción severa e implican la suspensión del fármaco (ver Tabla I).
 El rash morbiliforme es la forma de presentación de muchas reacciones a drogas, tanto leves como severas.
2. Opción correcta: e.
 El DRESS es una reacción adversa a drogas severa, que se caracteriza por presentar exantema, fiebre, adenopatías, compromiso de órganos internos y eosinofilia. Si bien los mecanismos fisiopatológicos no se conocen en su totalidad, se cree que su origen se debería a una alteración en las vías de detoxificación de drogas. No es claro aún el rol de la infección por Herpes virus 6, ya que se han detectado aumentos de títulos de anticuerpos contra este virus. El DRESS presenta una mortalidad del 10% y la insuficiencia hepática es la principal causa de muerte. El órgano interno afectado con mayor fre-

cuencia es el hígado, y pueden observarse además alteraciones renales, cardíacas, pulmonares, tiroideas y pancreáticas. Característicamente, los síntomas se inician en forma tardía, entre una y tres semanas luego del inicio del tratamiento con la droga causal. Además de la fiebre y el compromiso de piel, la presencia de adenopatías es el hallazgo clínico más frecuente.

3. Opciones correctas: a, b y e; F, c y d: V

El compromiso cutáneo ocurre en más del 90% de los casos de DRESS. La severidad de este compromiso no tiene relación con las alteraciones de los órganos internos. Inicialmente se presenta como un rash macular morbiliforme, que evoluciona con la presencia de máculo-pápulas confluentes en tronco y cara, con posterior compromiso de miembros. Las lesiones se pueden tornar infiltradas, purpúricas en miembros inferiores, pudiendo llegar a la eritrodermia. Ocasionalmente puede observarse la presencia de pústulas y ampollas. El edema facial (a predominio periorbitario) y la fiebre son signos iniciales del DRESS y deben hacer sospechar la presencia de una toxidermia severa. El compromiso mucoso es infrecuente, se caracteriza por queilitis, erosiones de las mucosas oral y genital, odinofagia y conjuntivitis. Afecta alrededor del 10% de los pacientes.

4. Opción correcta: a.

Hasta el momento el único tratamiento indiscutido para el DRESS es la suspensión de la droga causal. El uso de corticoides sistémicos se aconseja en la mayoría de los casos ya que no se han demostrado efectos deletéreos y son beneficiosos para el compromiso sistémico, pero no hay estudios controlados que avalen su uso. La N-acetilcisteína es un precursor del glutatión, el cual participa en la vía de detoxificación de muchas drogas. Además modula la liberación de citoquinas y la expresión de I-CAM en los queratinocitos. Sin embargo se han observado casos de angioedema secundario a su administración, y su utilización no está recomendada. El consejo familiar tiene un importante rol en la prevención del DRESS, ya que la imposibilidad de detoxificar la droga podría estar genéticamente determinada y se han descrito casos familiares. Los familiares de primer grado deberían ser advertidos respecto del riesgo elevado de eventos adversos al utilizar la droga causal. Los anticonvulsivantes aromáticos presentan reacciones cruzadas, por lo cual en casos de reacción adversa debe utilizarse otra clase de anticonvulsivantes.

5. Opción correcta: e.

En 1980 Beylot y col. introducen el término de pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA)

para describir una erupción aguda febril causada por fármacos. Esta entidad se caracteriza por presentar pequeñas pústulas estériles no foliculares, que se desarrollan sobre áreas eritemato-edematosas localizadas en pliegues y rostro. Se acompaña de prurito y sensación de quemazón. En ocasiones la confluencia de las pústulas puede simular un signo de Nikolsky positivo. El compromiso de las membranas mucosas ocurre en el 20 % de los casos y se limita con mayor frecuencia a la mucosa oral.

Los síntomas cutáneos se acompañan de fiebre, linfadenopatías, leucocitosis con neutrofilia y eosinofilia leve. La PEGA tiene buen pronóstico y resuelve espontáneamente con descamación entre 4 a 10 días después de suspendida la droga que la desencadenó.

En el 90 % de los casos la PEGA es inducida por fármacos; entre éstos se encuentran los antibióticos (aminopenicilinas o macrólidos), antimicóticos (terbinafina), bloqueantes cálcicos, carbamazepina, paracetamol y exposición al mercurio, entre otros. En un bajo porcentaje puede ser inducida por una infección viral.

El tratamiento es sintomático e incluye la suspensión de la droga desencadenante.

6. Opción correcta: e.

La histopatología típica de la PEGA muestra espongirosis subcórnea y/o pústulas intraepidérmicas, un marcado edema a nivel de la dermis papilar con un infiltrado perivascular con escasos eosinófilos.

TABLA 1. HALLAZGOS INDICADORES DE REACCIÓN SERIA A DROGAS

Hallazgos Clínicos	
Cutáneos	eritema confluyente edema facial o compromiso centrofacial dolor en la piel púrpura palpable necrosis cutánea ampollas o despegamiento epidérmico signo de Nikolsky positivo erosiones mucosas urticaria aguda edema de la lengua
Generales	fiebre alta (> 40°C) linfadenopatías artralgias o artritis disnea, sibilancias, hipotensión
Datos de Laboratorio	
Recuento de eosinófilos > 1000 mm ³ Linfocitosis con linfocitos atípicos Alteraciones del hepatograma	

También puede encontrarse vasculitis y/o focos de queratinocitos necróticos. La PEGA debe diferenciarse de la psoriasis pustulosa aguda de tipo Von Zumbusch; esta última puede presentar además de las pústulas un patrón típico con acantosis y papilomatosis.

7. Opción correcta: d.

Actualmente la patogénesis del NET sólo se comprende parcialmente. Se han postulado mecanismos inmunes y alteraciones en el metabolismo de las drogas.

Ha sido demostrado que el evento más importante en la inmunopatología del NET es la apoptosis de queratinocitos. Se cree que ésta sería iniciada por linfocitos T CD8 citotóxicos. Uno de los interrogantes más importantes es el mecanismo de amplificación de esta respuesta. Se postula que la activación de Fas por FasL (Fas ligando) es la vía principal a través de la cual se lleva a cabo. El FasL se expresa principalmente en células T CD8 activadas y en células NK, pero también se encuentra en forma soluble. Se piensa que los niveles altos de FasL soluble, inducidos por activación de linfocitos T CD8 y mediados probablemente por la secreción de IFN γ e IL-18, son los responsables de la importante apoptosis de queratinocitos que se observa en el NET.

La necrosis es un fenómeno diferente a la apoptosis en el que también se produce muerte del queratinocito pero con liberación de productos celulares y posterior desarrollo de una respuesta inflamatoria importante. Es el principal mecanismo de daño en las quemaduras, por ejemplo.

8. Opción correcta: c.

Típicamente las manifestaciones cutáneas del NET aparecen de 7 a 21 días luego de la administración del fármaco causal. Pueden ser precedidas por una fase prodrómica caracterizada por fiebre, tos y malestar general. Este período de tiempo sugiere que es necesaria una etapa de sensibilización, lo cual apoya el rol del sistema inmune en la fisiopatología del NET.

9. Opción correcta: b.

El SSJ y el NET se consideran actualmente reacciones adversas severas a fármacos, que forman parte de un espectro clínico con distinta severidad. El principal factor que define este espectro es el área de superficie corporal comprometida con despegamiento. Así se define: < 10% SSJ, > 30% NET, 10-30% síndrome de superposición entre ambas entidades.

La presencia de lesiones en escarapela atípicas es común a ambas patologías, aunque en el NET existen más frecuentemente áreas de despegamiento

to epidérmico espontáneo y placas eritematosas con bordes mal definidos. En ambos casos hay compromiso mucoso importante. La confluencia de lesiones en cara y tronco es más común en el NET que en SSJ pero ambos pueden presentarla.

La presencia de síntomas sistémicos es constante en el NET y en el síndrome de superposición NET/SSJ y variable en el SSJ.

10. Opción correcta: a.

Batsuji-Garin y col. han propuesto un sistema de estratificación de riesgo denominado SCORTEN, que fue desarrollado sobre una cohorte de pacientes en Francia y posteriormente validado en Estados Unidos. Se basa en los siguientes parámetros clínicos y de laboratorio: edad > 40 años, compromiso inicial > 10% de la superficie corporal, presencia de neoplasias, taquicardia (FC > 120/min), urea > 100 mg%, glucosa > 140mg%, bicarbonato < 20 mmol/L. La presencia de cada uno de los parámetros descritos indica un punto y la ausencia cero puntos. Así el SCORTEN va del 0 al 7. El score de 0-1 indica una mortalidad de 3,2% y un score de 7, del 90%.

Se considera entonces al SCORTEN como una herramienta útil para predecir el pronóstico de los pacientes con NET.

11. Opción correcta: a,b y d:V, c y e:F.

El tratamiento de la necrólisis epidérmica tóxica requiere un diagnóstico precoz, ya que la medida terapéutica más importante es la rápida suspensión de la droga causal. En un estudio observacional se describió una reducción en la mortalidad del 26% al 5% si la droga se suspendió en las 24 horas siguientes a la aparición de las ampollas o erosiones orales. El tratamiento de soporte es similar al cuidado que se realiza con los pacientes con grandes quemaduras, pero a diferencia de éstos, no deben realizarse debridamientos quirúrgicos. No hay evidencia de que el uso de antibioticoterapia sistémica profiláctica sea beneficioso y la mayoría de los autores recomienda reservar el uso de antibióticos para el tratamiento de las complicaciones infecciosas. El cuidado ocular es muy importante, ya que las lesiones pueden evolucionar a la ceguera. Se recomienda el uso de lubricantes y antibióticos tópicos y controles oftalmológicos periódicos. El uso de corticoides sistémicos es controversial, pero no se recomienda ya que no presentan un beneficio claro y pueden incluso aumentar la mortalidad. En cuanto al tratamiento bloqueante de la apoptosis de los queratinocitos, se ha observado la inhibición de la muerte celular in vitro mediada por FasL al usar anticuerpos monoclonales. La presencia de anticuerpos contra Fas en los preparados comerciales de inmunoglo-

bulina humana ha llevado a su utilización en el tratamiento de la NET en dosis de 0,75 a 1 g/kg durante 3 a 4 días. Los resultados publicados hasta el momento son controvertidos, pero se recomienda su uso por ser una opción razonable y segura entre los tratamientos disponibles.

Bibliografía sugerida

1. Sidoroff, A.; Halevy, S.; Bavinck, J.N.B.; Vaillant, L.; Roujeau, J.C.: Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)- A clinical reaction pattern. **J Cutan Pathol** 2001; 28: 113-119.
2. Beltraminelli, H.S.; Lerch, M.; Arnold, A.; Bilcher, A.J.; Haeusermann, P.: Acute generalized exanthematous pustulosis induced by antifungal terbinafine: case report and review of the literature. **Br J Dermatol** 2005; 152: 780-783.
3. Ersoy, S.; Paller, A.S.; Mancini, A.J.: Acute generalized exanthematous pustulosis in children. **Arch Dermatol** 2004; 140: 1172-1173.
4. Roujeau, J.C.: Treatment of severe drug eruptions. **J Dermatol** 1999; 26: 718-722.
5. Tas, S.; Simonart, T.: Management of drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS Syndrome): An Update. **Dermatology** 2003; 206: 353-356.
6. Stone, S.: Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms vs toxic epidermal necrolysis: the dilemma of classification. **Clin Dermatol** 2005; 23: 311-314.
7. Wolf, R.; Orion, E.; Marcos, B.; Matz, H.: Life threatening acute adverse cutaneous drug reactions. **Clin Dermatol** 2005; 23: 171-181.
8. Abe, R.; Shimizu, T.; Shibaki, A.; Nakamura, H.; Watanabe, H.; Shimizu, H.: Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome are induced by soluble Fas ligand. **Am J Pathol** 2003; 162: 1515-1520.