TOXICODERMIAS MEDICAMENTOSAS

Edgar Olmos

edgar.olmos@ama.com.co

Colombia

INTRODUCCION

Son una complicación frecuente en la práctica médica. Son verdaderas urgencias producidas por medicamentos.

SÍNDROME DE STEVENS-JOHNSON Y NECROLISIS EPIDÉRMICA TÓXICA

Introducción

El síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) es una entidad descrita desde 1922 por Stevens y Johnson en Estados Unidos, como un síndrome mucocutáneo agudo en varones adolescentes, pero posteriormente en 1950 Bernard Thomas lo denominó eritema multiforme mayor, aunque algunos autores no están de acuerdo con este término.

Es una enfermedad inflamatoria aguda de la piel y las membranas, secundaria a una reacción de hipersensibilidad, inducida principalmente por medicamentos, sin embargo se describen otros desencadenantes como las infecciones por *Micoplasma pneumoniae* y virus del herpes simple.

La enfermedad se caracteriza por su aparición súbita, acompañada de malestar general, fiebre y en algunos casos un pródromo que incluye tos, rinitis, dolor de garganta, vómito y diarrea. Posteriormente entre 1 – 14 días aparecen las lesiones eritematosas de la piel que progresan y se convierten en ampollas con áreas de necrosis epidérmica en piel y mucosas, de predominio en cavidad oral. El compromiso cutáneo es menor del 10 % de la superficie corporal, para el SSJ, lo que lo diferencia de la necrolisis epidérmica tóxica y del SSJ – NET.

La necrolisis epidérmica tóxica (NET), es una entidad similar al SSJ, producida por una reacción de hipersensibilidad a la ingesta de medicamentos, que se diferencia por el compromiso de más del 30% de la superficie corporal. Lo que hace que la mortalidad sea mayor y que se asemeje a una quemadura por el daño epidérmico.

Los pacientes con compromiso entre el 10 y 30% de la superficie corporal se clasifican como superposición SSJ – NET. Dada la dificultad para diferenciar entre una y otra entidad.

Figura 1

Etiología:

El SSJ como se mencionó anteriormente al igual que la NET son reacciones de hipersensibilidad en las cuales se encuentran involucrados medicamentos, microorganismos como el *Micoplasma pneuniniae y* reaccione injerto contra huésped. Sin embargo para la

NET se consideran principalmete los medicamentos y el *staphylo coccus* en paciente inmunocomprometidos.

Medicamentos implicados en SSJ, síndrome de sobreposición SSJ-NET y NET, en orden de frecuencia

Trimetropim-sulfametoxazol
Sulfadiazina
Sulfadoxina
Sulfasalazina
Fenitoína
Carbamazepina
Alopurinol

Epidemiología:

El SSJ es más frecuente en adolescentes que en adultos, pero se desconoce su incidencia exacta. La NET afecta con mayor frecuencia a hombres. Los pacientes que tienen un riesgo especial para sufrir la enfermedad son los acetiladores lentos, los inmunosuprimidos y aquellos que reciben tratamientos con radioterapia y fármacos anticonvulsivantes simultáneamente.

En los pacientes VIH el riesgo de desarrollar este tipo de entidades es cien veces mayor que el de la población en general.

Patogenia:

No es frecuente que estas dos entidades se desarrollen por procesos infecciosos, sino más bien, se ven asociadas principalmente a reacciones medicamentosas del grupo de los antinflamatorios no esteroideos, los anticonvulsivantes y las sulfas principalmente.

Hasta la fecha se han podido identificar anticuerpos contra las desmogleinas I y II en el SSJ y la incidencia marcada con HLA-B12 en sujetos afectados que han desarrollado NET.

El daño a nivel de la piel de los pacientes afectados, así como la necrosis, están dados por la apoptosis de los queratinocitos en la

NET, que es secundario a diferentes estímulos como daño en el ADN, alteración en el factor de crecimiento o estrés celular. Lo que no es claro es el mecanismo que lleva a la célula a dicho proceso. A su vez algunas citoquinas como el FNTα pueden inducir apoptosis.

Clínica:

Inicialmente en estas entidades puede presentarse un pródromo con malestar general, fiebre, escalofrío, artralgias y alteraciones oculares 1 a 4 días antes de las manifestaciones cutáneas. Posteriormente se forman máculas rojizas con centro necrótico y áreas con ampollas extensas con compromiso de mucosas. En el SSJ siempre está comprometida la mucosa oral, mientras en el NET en el 90% está comprometida además de la mucosa oral, la mucosa genital y ocular. En un porcentaje menor se afecta la mucosa respiratoria y gastrointestinal.

Todos estos cuadros pueden formar parte de un mismo espectro de la enfermedad.

Las palmas y plantas rápidamente se ven comprometidas en ambas entidades y las ampollas que característicamente son flácidas, se van denudando, mientras que las lesiones maculares cambian de color, adoptando un tono grisáceo.

El signo de Nikolsky que corresponde al desprendimiento de la epidermis por presión sobre áreas de piel eritematosa sin ampollas, es característico de la NET.

La ausencia de lesiones en diana permite diferenciar al SSJ del eritema multiforme menor (EM), que para algunos corresponde a una forma más leve de una misma entidad. Sin embargo la evolución benigna del EM y su relación más frecuentemente infecciosa permiten diferenciarlo del SSJ que suele ser más asociado a medicamentos.

Generalmente la reepitelización de las áreas afectadas se da por proliferación y migración de queratinocitos de áreas sanas. Sin embargo pueden quedar secuelas como: simblefaron, sinequias conjuntivales, entropión, crecimiento interno de las pestañas, cicatrices, alteraciones pigmentarias, nevus, fimosis, distrofia ungueal y pérdida difusa del pelo.

Histopatología:

En el SSJ se observan extensas áreas de necrosis, con incontinencia melánica y escaso infiltrado inflamatorio con ampollas subepidérmicas. En estadios iniciales es frecuente encontrar infiltrado de predominio neutrofílico en dermis. Mientras en el NET se encuentran queratinocitos apoptóticos diseminados en las capas basales. En estadios tardíos se encuentran ampollas subepidérmicas con necrosis suprayacente en toda la epidermis e infiltrado linfocitario perivascular.

Tratamiento:

El tratamiento debe encaminarse a brindar un soporte adecuado al paciente para prevenir alteraciones a nivel de electrolitos, volemia, función renal y sépsis. El paciente con NET debe ser manejado de ser posible en una unidad de quemados, o en su defecto aislarlo, brindando además soporte nutricional, hidratación y cuidado de las heridas.

Se utiliza inmunoglobulina intravenosa en NET a dosis de 0.2 – 1 gr/kg/día por 3 a 5 días.

Figura 2

El uso de esteroides es controvertido, en nuestro caso no los usamos.
Localmente utilizamos cremas vaselinadas o a base de óxido de zinc más agua termal de aveno.

SSJ 1

SSJ 2

SSJ-NET 1

NET 1

NET 2

ERITEMA PIGMENTADO FIJO

Son lesiones que aparecen 30 minutos o varias horas después de la exposición al fármaco. El tronco rara vez se afecta (4). Pueden aparecer como placa única o varias,
Formadas por vesículas o ampollas eritematosas violáceas redondeadas bien delimitadas en la cara y genitales principalmente. En menor proporción puede comprometer sitos de flexión, zonas de presión y mucosas. Con sensación de quemazón, edema y eritema que resuelve rápidamente al cabo de 3 a 5 días. Dejando hiperpigmentacion residual, la cual persiste localmente y pude recidivar en igual forma, como una placa con eritema y edema a la reexposición al medicamento(3,4).

Los medicamentos en orden de frecuencia, responsables de esta patología son:

Tetraciclinas
Sulfas
Fenolftaleina
Otros

Patogenia

Son reacciones de etiología desconocida, dadas por reacción de hipersensibilidad inmediata.

Histopatología:

Al microscopio de luz es frecuente observar un infiltrado intersticial y perivascular superficial y profundo de la dermis de predominio linfocitario y eosinofílico, con algunos neutrófilos. En ocasiones se encuentran queratinocitos necróticos en la epidermis y algunos melanófagos.

Diagnóstico

El diagnóstico es principalmente clínico y se confirma histopatológicamente.

Tratamiento

Como el causante es un medicamento, lo más importante es eliminar el agente desencadenante y de ser necesario, administrar localmente esteroides.

Eritema fijo pigmentado

PUSTULOSIS AGUDA GENERALIZADA EXANTEMÁTICA

En 1991, Ranjeau y Col describieron una serie de pacientes con una erupción pustular aguda y fiebre después de la administración de medicamentos en especial antibióticos, con características similares a una psoriasis pustulosa aguda (3)

En este tipo de reacción las pústulas comienzan en la cara y en los pliegues con posterior generalización, aparecen entre 5-20 días después de la ingesta del medicamento, asociado a fiebre, leucocitosis a expensas de neutreofilos y eosinofilos (3,4,5), edema

facial, púrpura vesículas, ampollas y lesión tipo eritema multiforme. (4)

La remisión de las lesiones es espontánea y rápida, resolviendo sin dejar cicatriz.

Histopatología

La histopatología muestra pústulas superficiales, espongiosis edema papilar infiltrado perivascular de neutrofilos con vasculitis leucocitoclastica y depósitos de fibrina (4)

Pustulosis aguda generalizada exantemática

SÍNDROME DE HIPERSENSIBILIDAD

Conocido también por la sigla DRESS del inglés que traduce exantema medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos.

Etiología:

Es una reacción de hipersensibilidad a medicamentos, principalmente del tipo de los anticonvulsivantes y sulfonamidas.

Clinica:

Los signos y síntomas se desarrollan entre 2 y 6 semanas posteriores a la administración del fármaco responsable.

El paciente desarrolla principalmente una reacción morbiliforme acompañada de fiebre como síntomas principales. En ocasiones puede acompañarse de vesículas y ampollas tensas con edema de la dermis, adenopatías, edema facial y artralgias.

La afección visceral compromete predominantemente el hígado, con alteración de sus funciones. En ocasiones produciendo hepatitis fulminante.

Histopatología:

En dermis superficial se observa un infiltrado abundante de linfocitos y eosinófilos con edema dérmico.

Tratamiento:

Retirar el medicamento desencadenante y dar medidas de soporte principalmente para compensar las alteraciones viscerales concomitantes.

Bibliografía

1. Toxicodermias
Protocolos diagnósticos y terapéuticos en dermatología pediátrica
V. G arcia-Pastos, D Garcia
Pag 385-391

2. Patrones histopatológicos de las toxicodermias
Dra. MT Fernández-Figueras
Hospital Universitario Germans Trias y Pujol, Universidad Autónoma de Barcelona

3. Dermatología en medicina **FITZPATRICK**

Capitulo 140
Robert S. Stern
Bruce U. Wintroob
Pag 1729

4. Urgencias en dermatologia
Juan J. Atuesta
Reacciones farmacologicas
Pag 73-74

5. Text Boock of Dermatology **ROOK**
Reacciones medicamentosas
Pag 73.33-73.35

6. Edgar Olmos, libro de resúmenes del congreso Iberolatinoamericano de dermatología.

7. Edgar Olmos dermatología 25 años Hospital San José de Bogotá