

# **“ALTERACIONES DERMATOLÓGICAS QUE SON PROVOCADAS POR LOS FÁRMACOS”.**

Las drogas son sustancias químicas que pueden interferir con el sistema inmune ya veces conducen a reacciones inusuales y severas. Éstas pueden amenazar la vida, requerir hospitalizaciones prolongadas o dejar secuelas significativas. Cerca del 2% de las reacciones cutáneas inducidas por fármacos se consideran graves. Estas son el angioedema, el shock anafiláctico, el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la necrolisis epidérmica tóxica (NET), y el síndrome de hipersensibilidad (DRESS), entre otros. Requieren atención especial ya que los síntomas clínicos son heterogéneos y pueden imitar diferentes enfermedades, lo que lleva a retardar el diagnóstico correcto.

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) son cualquier efecto dañino y no intencionado de un fármaco, que se utiliza en el ser humano a dosis adecuada para el tratamiento o la prevención de una enfermedad. Se clasifican como tipo A, cuando los efectos secundarios son predecibles debido a la acción farmacológica de la droga, o del tipo B cuando la reacción no es predecible, ya sea porque es idiosincrática (causada por una predisposición individual) o secundaria a una reacción de hipersensibilidad alérgica o pseudoalérgica. El 20% de las todas las RAM son del tipo B y son las causantes de las reacciones severas en piel, que se discutirán en este artículo.

Los datos sobre la incidencia de RAM en la población general son escasos, debido a la falta de estudios de vigilancia post comercialización. La mayoría se obtiene de estudios en pacientes hospitalizados, donde se estima que uno de cada 1.000 pacientes presenta una reacción medicamentosa grave. Los cuadros de anafilaxia mortal a la penicilina intramuscular y la reacción anafilactoide a medio de contraste

radiológico tienen una incidencia aproximada de 1 / 50.000 pacientes. Otras RAM con altísima mortalidad son la Necrosis Epidérmica Tóxica (NET) y el Síndrome de Stevens Johnson (SSI). La incidencia aproximada de NET es de 0.4 a 1.2 casos por millón de personas al año y la del SSJ entre 1 a 6 casos por millón de personas al año. Se desconoce la incidencia global del Síndrome de Hipersensibilidad (DRESS), pero se calcula que aparece en 1 / 1.000 a 1 / 10.000 pacientes que toman anticonvulsivantes y / o sulfonamidas. La pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG) tiene una incidencia de 1 a 5 casos / millón al año. Los factores de riesgo para desarrollar una reacción de hipersensibilidad pseudoalérgica a drogas son: sexo femenino, edades extremas, predisposición inmunogenética (genotipos HLA-droga específicos), polifarmacia y enfermedades concomitantes (infecciones virales por VIH o Epstein-Barr, enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso o defectos en el metabolismo hepático). La condición de atopia no aumenta el riesgo de RAM, pero si condiciona una mayor severidad. La dosis y duración del tratamiento, así como la administración intermitente pueden aumentar el riesgo de sensibilización y la severidad de los síntomas. Cualquier droga puede inducir una RAM severa. En un estudio chileno, los principales fármacos implicados en reacciones medicamentosas en piel fueron los analgésicos, anti-inflamatorios no esteroideos (AINE), los que actúan en el sistema nervioso central y los antibióticos.

## **Fisiopatología.**

Las drogas son capaces de interactuar con el sistema inmune, generando diversos tipos de reacciones no solo en la piel, sino también en hígado, pulmón, riñón y otros órganos. Las reacciones de hipersensibilidad inmediata son aquellas que ocurren dentro de la primera hora de exposición a la droga y corresponden a los cuadros de urticaria, angioedema, anafilaxia y shock anafiláctico.

Según la clasificación de Gell y Coombs, son del tipo I y están mediadas por anticuerpos IgE. Este anticuerpo es específico a uno o varios epítopes del

medicamento y es capaz de unirse a los receptores Fcε ubicados en la superficie de los mastocitos durante la primera exposición a la droga. Si el paciente se reexpone al mismo medicamento, se generan nuevas IgE específicas, que se adhieren a los receptores y su entrecruzamiento desencadena la liberación inmediata de los gránulos del mastocito, que contienen histamina, triptasa y factor activador de plaquetas. Estos compuestos denominados aminas vasoactivas, actúan en receptores de los vasos sanguíneos, produciendo vasodilatación, extravasación de plasma e hipotensión. En la piel la extravasación de plasma produce edema; si éste afecta la dermis superficial, se manifiesta como roncha u habón y si se localiza en la dermis profunda, tejido subcutáneo o submucoso, clínicamente se observa como angioedema. También actúan en las fibras musculares lisas provocando broncoconstricción y cólicos intestinales.

El mastocito activado puede liberar en forma tardía leucotrienos y prostaglandinas que son responsables de las reactivaciones de urticaria o broncoespasmo. Algunos medicamentos como los medios de contraste, opiáceos y ácido acetilsalicílico producen la degranulación directa de los mastocitos, constituyendo reacciones pseudoalérgicas o anafilactoides, ya que no hay una sensibilización previa. Las reacciones de hipersensibilidad de tipo tardío, son las que aparecen después de una hora, habitualmente varios días a semanas después del inicio del fármaco.

Pertencen a este grupo la NET, SSJ, DRESS y PEAG. Todas son reacciones mediadas por células o de tipo IV, de la clasificación de Gell y Coombs. Recientes avances muestran que en estas reacciones, los linfocitos T droga-específica, reconocen a las drogas / haptenos a través de su receptor (TCR) vía interacción con el HLA y posteriormente liberan diversas citoquinas y quemoquinas, que conducen a los diferentes fenotipos clínicos.

Así, la necrosis cutáneo-mucosa y la formación de ampollas que se observa en el SSJ y NET, se debe a una reacción citotóxica mediada por linfocitos T CD4 y CD8 (+). Éstos liberan enzimas como perforinas y granzimas y factor de necrosis tumoral

que conducen a la apoptosis o muerte de los queratinocitos. Otro mecanismo descrito en la NET, es el aumento de una molécula particular conocida como Fas ligando, la cual al unirse a los receptores de muerte celular o Fas presentes en la superficie del queratinocito, induce su apoptosis. En el DRESS están involucrados los linfocitos T helper 2, que secretan las interleuquinas 4 y 5, inductoras de la eosinofilia en sangre y órganos como la piel. Este mecanismo también está descrito en los exantemas morbiliformes por drogas.

Las lesiones pustulares de la PEAG, se deben a la presencia de numerosos neutrófilos, los cuales estarían atraídos a la piel por potentes quimiotácticos, como la interleuquina 8, secretada por linfocitos T helper 1 y 2. Otros mecanismos no inmunológicos descritos en SSJ, NET y DRESS son las alteraciones en el metabolismo de drogas. La deficiencia de enzimas epóxido hidroxilasas, que degradan los grupos arilaminos presentes en los anticonvulsivantes aromáticos (fenitoína, carbamazepina y fenobarbital) y sulfonamidas, géneros metabolitos intermedios reactivos, que interactuarían con el sistema inmune.

## **Clínica.**

Los signos y síntomas de las RAM severas en piel son variados, dado los múltiples mecanismos fisiopatológicos involucrados, por lo que es necesario reconocer aquellos que alertan sobre estas reacciones.

- Edema y eritema facial y / o periocular
- Eritrodermia
- Dolor cútaneo o piel sensible a la palpación
- Lesiones en diana atípicas

- Ampollas con desprendimiento de epidermis
- Necrosis cutánea
- Erosiones y costras hemorrágicas en labios y en más de una mucosa
- Púrpura palpable
- Linfadenopatías
- Fiebre alta (> 40°C)

### **Urticaria, angioedema y reacciones anafilácticas.**

Entre el 15 al 23% de la población sufrirá un episodio de urticaria en algún momento de su vida, siendo en menos del 10% de los casos debido a una droga. La importancia de la urticaria y del angioedema radica en su posible relación con la anafilaxia, que conlleva una alta mortalidad.

Casi todos los fármacos pueden producir urticaria, siendo el periodo de latencia (sensibilización inicial) de 7 a 14 días después de administrado. La urticaria se caracteriza por pápulas o placas eritematosas, pruriginosas y evanescentes (ronchas u habones), que duran individualmente menos de 24 hrs., Cualquier parte de la superficie corporal y no pueden estar asociadas a un angioedema. El angioedema se presenta como un área edematosa de gran tamaño, profunda y mal definida, que se localiza en zonas de mayor distensión como labios, párpados o mucosas.



El cuadro de mayor gravedad es la reacción anafiláctica. Esta se presenta en individuos previamente sensibilizados, a pocos segundos después de la administración endovenosa del fármaco o a los pocos minutos después de la oral. Comienza con prurito palmo-plantar y de cuero cabelludo, enrojecimiento de la cara y del tronco, luego aparece edema perioral y periorcular, dificultad respiratoria, disfonía y / o disfagia. Puede estar seguido del shock anafiláctico, producto de un colapso cardiovascular, con taquicardia e hipotensión. El 60% de la mortalidad en estos casos, se debe a la asfixia provocada por el edema laríngeo y broncoespasmo.

En el diagnóstico diferencial de la urticaria y angioedema por medicamentos, deben considerarse causas de urticaria aguda como: alimentos, aditivos, infecciones especialmente en los, estímulos físicos, picaduras de himenópteros y contacto con látex, entre otros. La urticaria vasculítica se manifiesta con fiebre, artralgias y ronchas purpúricas que duran más de 24 a 36 hrs. Ocasionalmente las lesiones iniciales del eritema multiforme pueden parecer de tipo urticariforme, sin embargo, siempre tienen un centro violáceo y son fijas. El angioedema solo, sin asociación con urticaria, debe distinguirse del angioedema idiopático o hereditario y del loxocelismo cutáneo edematoso. Finalmente, en reacciones anafilácticas recurrentes, debe sospecharse una mastocitosis sistémica.

## **Necrolisis Epidérmica Tóxica.**

Es la RAM más severa en piel por su altísima mortalidad. En el 90% de los casos está inducida por drogas, siendo iguales a las que causan el SSJ. Otras causas son las inmunizaciones y algunas infecciones como el *Mycoplasma pneumoniae*. Tiene una latencia de una a tres semanas y su inicio es extremadamente agudo. Se caracteriza por fiebre alta, odinofagia y ardor ocular, 1 a 3 días antes de que aparezca el compromiso cutáneo. Éste consiste en una erupción de máculas

eritematosas, de bordes poco definidos y con centro violáceo (tipo target o dianas atípicas), las que en un plazo de horas o pocos días coalescen, formando extensas áreas de piel muy dolorosa, de aspecto grisáceo secundario a la necrosis epidérmica y que terminan por desprenderse en láminas, dejando la piel denudada. El compromiso cutáneo es mayor del 30% de la superficie corporal y suelen estar afectados las mucosas (conjuntivas, boca, tráquea, bronquios, tracto genitourinario y gastrointestinal). Aproximadamente un tercio de los afectados muere debido a infecciones secundarias, alteraciones hidroelectrolíticas y complicaciones cardiopulmonares o renales. Los pacientes que sobreviven presentan graves secuelas cutáneas y de mucosas.



Los diagnósticos diferenciales son el síndrome de la piel escaldada estafilocócica, en el cual las ampollas son superficiales y no existe compromiso de mucosas ni órganos, la enfermedad injerto versus huésped aguda grado IV, en la que se forman ampollas cut peroáneas sin la extensa necrosis de piel propia del NET, también con quemaduras térmicas y enfermedades ampollares autoinmunes.

## **Síndrome de Stevens-Johnson.**

Es una enfermedad mucocutánea grave, poco frecuente, que en más de la mitad de los casos es producida por drogas, otras causas son las infecciones por *Mycoplasma pneumoniae*, virus e inmunizaciones.

Afecta habitualmente a adultos jóvenes y el periodo de latencia es una a tres semanas. El inicio es similar a una infección respiratoria alta. Luego aparecen múltiples máculas rojo-violáceas en tronco y extremidades, tipo diana con una zona central más oscura, en la que posteriormente se puede formar una ampolla o costra, traduciendo el daño epidérmico. Típicamente se comprometen dos o más mucosas, con formación de erosiones y costras hemáticas especialmente en los labios y cavidad oral y conjuntivitis exudativa a nivel ocular. Puede existir la afección de otros órganos como pulmón e hígado y el cuadro suele durar 4 a 6 semanas.



Ante un SSJ es fundamental descartar infecciones, en especial por Myco-plasma, ya que las lesiones cutáneas pueden ser idénticas a las producidas por drogas. El eritema multiforme causado por el virus herpes simple se caracteriza por lesiones cutáneas en diana o target verdaderas, que se ubican sólo en las extremidades, rara vez se afecta más de una mucosa y puede ser recurrente. A diferencia del NET, en el SSJ la superficie de la piel afectada, es por una definición de consenso, menor al 10% y no ocurre el desprendimiento extenso de láminas de epidermis necrótica. Sin embargo existe un síndrome de sobreposición de ambas entidades, que compromete entre el 10 al 30% de la superficie corporal.

Otros diagnósticos diferenciales son la enfermedad de Kawasaki en niños por el compromiso de los labios, erupción medicamentosa fija múltiple y las enfermedades ampollares autoinmunes (pénfigo paraneoplásico), dermatosis IgA lineal (por drogas), entre otros.

# **Síndrome de hipersensibilidad a drogas o erupción por drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos.**

Es una reacción severa a drogas que cursa con compromiso cutáneo, hematológico y de órganos sólidos. En su etiopatogenia se menciona la reactivación de infecciones por virus herpes humano 6 y 7, Epstein-Barr o citomegalovirus. Presenta un período de latencia largo, de 2 a 6 semanas, tras lo cual el paciente comienza con fiebre y un exantema máculo-papular eritematoso y pruriginoso en cara, tronco y extremidades superiores, que se torna en una dermatitis exfoliativa con edema facial y periorbitario, que son característicos. Aparecen linfadenopatías generalizadas, eosinofilia y linfocitosis atípica.



El compromiso inflamatorio de uno o varios órganos aparece una semana después de iniciado el rash y comprenden hepatitis anictérica, nefritis, neumonitis, miocarditis, encefalitis o meningitis aséptica.

El síndrome de hipersensibilidad a anticonvulsivantes sería un subtipo de DRESS, en el cual el principal órgano afectado es el hígado, produciéndose una hepatitis fulminante, que da cuenta de una alta mortalidad. Los diagnósticos diferenciales son los exantemas virales, especialmente la mononucleosis infecciosa y exantemas morbiliformes o angioedema por drogas. Otras condiciones que se le parecen son el síndrome de hipereosinofilia idiopático, linfomas y pseudolinfomas.

# **Pustulosis exantemática aguda**

## **Generalizada (PEAG).**

Es una rara erupción cutánea producida en el 70-90% por drogas, se describe también infecciones virales por enterovirus o contacto con mercurio y otras sustancias. Su latencia es corta, menos de cuatro días en individuos previamente sensibilizados y posee una menor tasa de mortalidad en comparación con las otras RAM descritas. Clínicamente los pacientes presentan fiebre alta, compromiso del estado general y un exantema súbito de tipo pustular, que afecta la cara y los pliegues del cuerpo, que a las horas se generaliza. Las pústulas son estériles, superficiales, no foliculares, de 1 a 3 mm de diámetro y se presentan sobre piel eritematosa y edematosa. Existe ardor y prurito. Generalmente no se refieren las mucosas y se resuelve en una a dos semanas, después de suspender el fármaco. En el laboratorio se aprecia neutrofilia con leve eosinofilia ya veces disfunción renal.



El diagnóstico diferencial es con la psoriasis pustular aguda, siendo difícil distinguirlas, ya que la PEAG suele presentarse en pacientes con antecedentes de psoriasis. Otras afecciones que pueden simularla, son las erupciones acneiformes por fármacos, la NET y el DRESS que ocasionalmente presentan pústulas, pero incluidas son aisladas y de tipo folicular. La foliculitis bacteriana en raras ocasiones

se presta a confusión. Otras RAM severas en piel comprenden las vasculitis y los cuadros de eritrodermia.

## **Conclusión.**

Es de suma relevancia conocer los antecedentes de reacciones alérgicas a medicamentos previas del paciente o sus familiares, enfermedades concomitantes, el período de latencia entre la administración del fármaco y la aparición de las lesiones y establecer el tipo de reacción cutánea para poder identificar y retirar precozmente el fármaco responsable. Los análisis de rutina muestran alteraciones inespecíficas en las RAM cutáneas, aunque permiten descartar el compromiso de otros órganos. Algunos hallazgos que orientan a RAM severas son eosinófilos > 1000 / mm<sup>3</sup>, linfocitosis, linfocitos atípicos y perfil hepático alterado. En casos de NET y / o SSJ con fiebre, tos y síntomas constitucionales, se debe realizar una radiografía de tórax y serología IgM e IgG y / o PCR para *Mycoplasma pneumoniae*. Si hay lesiones erosivas en mucosa oral o genital, se sugiere PCR para virus herpes simple. La biopsia de piel permite identificar diferentes patrones de inflamación secundaria a la acción de drogas, sin embargo ninguno es específico para una droga en particular. Además es útil en todas las RAM cutáneas para descartar los diagnósticos diferenciales. En el SSJ y NET la histología ayuda al diagnóstico, observándose en ambas queratinocitos necróticos en la epidermis, degeneración vacuolar de la capa basal, ampollas a nivel subepidérmico y extravasación de eritrocitos, sin vasculitis. El compromiso del acrosiringio orienta a drogas. En la NET a diferencia del SSJ, existe una necrosis completa de la epidermis y la aparición en la dermis de un infiltrado linfocítico denso, constituye un criterio de peor pronóstico. Por otra parte en lesiones de tipo ampollar, los estudios con inmunofluorescencia directa de piel perilesional, permiten descartar enfermedades ampollares autoinmunes.



UDS

PASIÓN POR EDUCAR