

Reacciones Adversas a Medicamentos en Dermatología

Dra. Christel Bolte M.

[Departamento de Dermatología](#), Clínica Las Condes

Resumen

Las erupciones cutáneas son una de las manifestaciones más frecuentes de las reacciones adversas a drogas. Existen diversos patrones clínicos, pero ninguno de ellos es específico para una determinada droga. Los mecanismos involucrados pueden ser inmunológicos o no inmunológicos, siendo estos últimos los más frecuentes.

Es de suma importancia la historia clínica, por sobre los exámenes de laboratorio, para llegar al diagnóstico. En la mayoría de los casos, el retiro de la droga ofensora es lo más importante para limitar su toxicidad. Existen pocas situaciones de real emergencia médica, como las reacciones de shock anafiláctico y la necrosis epidérmica tóxica, las cuales tienen riesgo vital y requieren de una intervención inmediata.

Los consejos al paciente para evitar una nueva exposición a la droga u otros medicamentos químicamente similares, ayudarán a disminuir el riesgo de una reacción adversa de mayor severidad.

Summary

Cutaneous eruptions are one of the most frequent adverse drug reactions. There are many different patterns, but none of them is specific to a single drug. There are immune and non-immune pathways; the last one being the most common.

Medical history is more significant than laboratory to get the diagnosis. In general, withdrawing the specific drug is the most important action to limit its toxicity. A few of them are real medical emergencies like anaphylactic shock and toxic epidermal necrolysis, which are life threatening and require immediate treatment. Medical recommendations to avoid exposition to the specific drug or to similar chemical components will lower the risk of having another severe drug reaction.

Introducción

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM), se refieren a cualquier evento adverso no intencionado, que ocurra secundario a la administración de cualquier tipo de fármaco o sustancia química (1).

En EEUU más de 2 millones de pacientes al año sufren una RAM y se producen sobre 100.000 muertes anuales por esta causa¹, siendo las mujeres afectadas en un 35% más que los hombres (2). Aunque las RAM son muy comunes, existen pocos mecanismos para documentarlas debidamente por lo que la FDA introdujo en 1993 el programa computacional MED WATCH (www.fda.gov/medmatch) para que los

profesionales de la salud puedan reportarlas (3).

El efecto adverso más frecuente de los medicamentos son las reacciones cutáneas (2,4).

La piel tiene ciertos patrones morfológicos para responder a una variada gama de estímulos, por lo tanto es imposible identificar a una droga ofensora o el mecanismo involucrado, basándose solamente en la apariencia clínica (5).

Las reacciones adversas a medicamentos generalmente se deben a mecanismos no inmunológicos y con menor frecuencia a aquellos que involucran el sistema inmune. Los mecanismos no inmunológicos incluyen la sobredosis, la toxicidad acumulativa, los disturbios ecológicos, las interacciones con otras drogas y activación directa de células cebadas y complemento. Los mecanismos inmunológicos incluyen los 4 tipos de reacciones de hipersensibilidad de Gell y Coombs.

Existen otros mecanismos desconocidos, como las reacciones idiosincrásicas, que dependerían de la variabilidad genética del metabolismo individual (1).

Patrones clínicos de reacciones cutáneas a drogas

Los patrones morfológicos cutáneos más frecuentes de las RAM, según estudios de Kuokkannen en 464 casos en Finlandia, son:

Exantema	46%
Urticaria y/o angioedema	23%
Erupción fija a drogas	10%
Eritema multiforme menor	5,4%
Eritema multiforme mayor -Sd. Steven Johnson (SJS)	4%
Erupciones fotosensibles	3%
Necrolisis epidérmica tóxica	1,2%

(NET) (6).

1) Reacciones exantemáticas

Son las erupciones cutáneas por drogas más frecuentes; pueden ocurrir casi por cualquier medicamento y comienzan generalmente a las 2 semanas de su administración, a excepción de las penicilinas en las que el tiempo es aún más largo. Generalmente recuerdan rashs virales, acompañados de fiebre, prurito y eosinofilia. Usualmente no afectan la cara y comprometen tronco y extremidades, en forma simétrica.

Normalmente el exantema



Figura 1. Exantema máculo papular por anticonvulsivantes.

desaparece a las dos semanas de suspendida la droga.

Los fármacos que con mayor frecuencia los producen son: Ampicilina y penicilina, fenilbutazona, sulfonamidas, fenitoína, carbamazepina y gentamicina (5) (Figura 1).

2) Urticaria y angioedema

La urticaria es la segunda forma más frecuente de presentación de RAM, después de los exantemas.

Se caracteriza por una reacción vascular que aparece a las 36 h de administrada la droga y después de minutos, si se readministra. Las ronchas son pruriginosas, pequeñas o de gran tamaño, localizadas en piel o mucosas y rara vez permanecen más de 24 h cada una. En menos del 1% de los casos se asocia a angioedema o progresa a anafilaxis (7).

El Angioedema consiste en un edema circunscrito de la dermis profunda y del tejido celular subcutáneo; es agudo, evanescente y del color de la piel. Afecta en forma asimétrica los tejidos con mayor distensibilidad como labios, párpados, genitales y mucosas. A diferencia de la urticaria no produce prurito. Puede durar 1 a 2 h o persistir 2 a 5 días.



Figura 2. Ronchas urticarianas.

Los medicamentos son sólo una de las múltiples causas de urticaria y/o angioedema. La penicilina y derivados son la causa más frecuente de urticaria, produciendo lesiones cutáneas en el 0,7 al 10% de la población general, pero las reacciones anafilácticas ocurren sólo en el 0,004 a 0,0015% (2).

Los medicamentos que con mayor frecuencia producen urticaria, angioedema o anafilaxis son la aspirina, AINES y productos sanguíneos. Además ciertos colorantes como la tartrazina (amarillo) o aditivos en los medicamentos también pueden causar urticaria. La aspirina puede agravar una urticaria preexistente de otra causa (5) (Figura 2).

3) Erupción fija a drogas

Es una reacción de hipersensibilidad rara, que se caracteriza por una o más placas redondas u ovals, rojo violáceas, bien demarcadas, en piel o mucosas y que clásicamente recurren en el mismo sitio cada vez que el individuo se reexpone a la droga causante, 30 minutos a 8 h después. Las localizaciones principales son manos, pies, cara y genitales. Ciertas drogas producen con mayor frecuencia lesiones en determinadas zonas, por ejemplo tetraciclina y ampicilina en pene y aspirina o Trimetoprim-sulfametoxazol en cara, tronco o extremidades (5,6) (Figura 3)



Figura 3.
Mácula violácea interdigital de erupción fija a drogas.

4) Eritema multiforme

Es una reacción inflamatoria, aguda, autolimitada, que afecta piel y mucosas. Posee un amplio espectro de severidad y de manifestaciones clínicas. El concepto actual, es que existirían dos grupos de enfermedades que se superponen, uno de los cuales es benigno y causado primariamente por agentes infecciosos e incluye al eritema multiforme menor y mayor. El segundo grupo, que es de mayor severidad y que con mayor frecuencia es inducido por drogas, corresponde al Síndrome Steven Johnson y NET (4,8).

El eritema multiforme menor es la forma más leve y más frecuente. Es causado principalmente por infecciones virales herpéticas (Herpes simple) o por *Mycoplasma pneumoniae* y sólo en el 1 0% por drogas (6).

La erupción se desarrolla en 12 a 24 h y en la mitad de los casos hay un pródromo similar a una infección de vía respiratoria alta. Las lesiones cutáneas clásicas son máculas rojo azuladas con 3 anillos concéntricos, llamados en diana o arco de tiro (Figura 4). Si las lesiones se localizan inicialmente en la cara extensora de las extremidades y dorso de manos, es más probable que la causa sea de origen infeccioso, en cambio si se distribuyen más en el tronco, puede deberse a drogas. Cura sin secuelas y 1/3 de los casos pueden experimentar recurrencias (5,6).



Figura 4.
Lesiones en diana de eritema multiforme menor.

5) Eritema Multiforme Mayor Síndrome Steven Johnson

Corresponde al 20% de los eritemas multiformes (9). Afecta a niños y adultos jóvenes. El inicio es abrupto con fiebre alta y síntomas prodrómicos intensos. Presenta lesiones cutáneas en el tronco, similares al eritema multiforme menor, pero más extensas y necrotizantes. Cuando afecta más de dos mucosas en forma severa, se prefiere la denominación Síndrome Steven Johnson. En él son características las erosiones

costrosas profundas de los labios (Figura 5). El curso es más prolongado, especialmente con drogas de vida media más larga, extendiéndose de 3 a 6 semanas (10).



Figura 5.
Lesiones erosivas, costrosas de labios del Síndrome Steven Jonson.

6) Necrosis Epidérmica Tóxica (NET)

Esta entidad, también conocida como Sd. Lyell, es poco frecuente, alrededor de 1 caso por 1 millón de habitantes/año. Corresponde a una severa erupción bulosa exfoliativa de la piel y mucosas, secundaria generalmente a drogas.

El cuadro clínico recuerda una quemadura de segundo grado y es una emergencia médica. La curación ocurre por reepitelización en 3 a 6 semanas. Tiene una alta tasa de mortalidad (5 a 50%), especialmente en ancianos y si existen lesiones cutáneas extensas, neutropenia, alteración de la función renal o múltiples drogas involucradas.

Puede existir sobreposición del Sd Steven Johnson y NET (5,11).

Las drogas causales más frecuentes, pertenecen a tres grupos: Sulfas, AINE y anticonvulsivantes (5).

7) Erupciones Fotosensibles

Se refiere a un cambio en la piel inducido por drogas orales, inyectadas o tópicas, que hacen al individuo inusualmente sensible a la radiación solar. La clave diagnóstica es la distribución de las lesiones cutáneas, las que se observan en los sitios expuestos al sol, como la cara, cuello, superficie extensora de antebrazos y dorso de manos.

Las reacciones fotosensibles pueden ser de tipo fototóxica o fotoalérgica. Las reacciones fototóxicas, son más frecuentes que las fotoalérgicas. Se inician 5 a 20 h después que el paciente se ha expuesto a la droga y a una cantidad considerable de luz. Clínicamente se observa como una quemadura solar severa. No es una reacción alérgica ya que aparece sin período de sensibilización previo y es dependiente tanto de la dosis del medicamento como de la intensidad de la radiación, por lo que cualquier individuo puede ser susceptible.

Las drogas que producen reacciones fototóxicas son las Tetraciclinas y derivados, sulfonamidas, clorpromazina, amiodarona, citotóxicos y AINE (5).

Las reacciones fotoalérgicas, requieren la interacción de la droga con el sistema inmune y la luz solar. Se producen en personas que se han expuesto previamente a la droga y no se relacionan con la dosis. Clínicamente a diferencia de las reacciones fototóxicas, existe compromiso cutáneo más allá de la zona expuesta, prurito, eritema, vesículas y rezumación, simulando una dermatitis de contacto.

La mayoría de las drogas sistémicas que causan fotoalergia también causan fototoxicidad. El ácido para-aminobenzóico (PABA) usado en ciertos protectores

solares, desinfectantes de cosméticos, jabones y fragancias pueden producir una reacción de fotocontacto alérgico (5-7).

8) Púrpura y Vasculitis

El púrpura se produce como consecuencia de hemorragias en la piel y se clasifica en trombocitopénico y no trombocitopénico (alteración vascular). Existen múltiples causas y las drogas no son las más frecuentes. Los mecanismos son múltiples.

El púrpura trombocitopénico se manifiesta por petequias planas o equimosis, que se distribuyen en sitios de traumatismo y de menor presión o aparecen espontáneamente, cuando el recuento plaquetario es menor de 10.000/mm². La vasculitis cutánea necrotizante o leucocitoclástica, es un púrpura no trombocitopénico, de origen inmunológico por formación de complejos inmunes secundario a drogas, que se depositan en la pared de los vasos sanguíneos. Se manifiesta por máculas purpúricas palpables, a diferencia del púrpura descrito anteriormente, donde las lesiones son planas. Se localiza en sitios de declive, como piernas y dorso de pies en pacientes ambulatorios. Puede existir compromiso de órganos internos como corazón, hígado y riñón, con resultados a veces fatales.

Las drogas asociadas a vasculitis son: Ampicilina, sulfas, diuréticos, AINE, amiodarona y anticonvulsivantes (5).

9) Reacción de hipersensibilidad a anticonvulsivantes o erupción pseudolinfomatosa

Se refiere a las reacciones causadas por anticonvulsivantes aromáticos (Fenitoína, fenobarbital y carbamazepina), debido a un déficit de la actividad de la enzima epóxido hidrolasa. Clínicamente la erupción cutánea aparece 1 a 3 semanas post exposición a la droga, asociada a compromiso del estado general, fiebre, linfadenopatías y leucocitosis, además del compromiso agudo de órganos (hepatitis, nefritis y neumonitis). La erupción cutánea puede ir de un exantema morbiliforme a eritema multiforme mayor o NET. Esta reacción siempre recurre al reiniciar la droga.

La forma crónica de esta reacción se conoce como erupción pseudo-linfomatosa porque se producen atipias en los linfonodos. El diagnóstico errado conduce a terapias antitumorales innecesarias y peligrosas (5,6).

Manejo

En el manejo de una RAM cutánea, el punto más importante es por lejos la historia clínica. Debe averiguarse cuándo comenzó la reacción, la relación temporal que tiene con el cambio o inicio de un medicamento y el tiempo que lleva administrándose las diferentes drogas.

El segundo punto de importancia, son los antecedentes de alergias específicas a fármacos y el patrón de comportamiento de la reacción cutánea al suspender la posible droga ofensora. Es importante considerar la posibilidad de un mecanismo inmune, en donde hay un período de sensibilización a la droga, sin una respuesta clínica.

En tercer lugar deberá definirse el patrón de la reacción cutánea y según éste, se realizará el diagnóstico diferencial. Por ejemplo, el exantema de tipo vital a diferencia del causado por drogas, comienza generalmente en la cara y luego progresa hacia el tronco y extremidades, se asocia a fiebre alta, conjuntivitis y linfadenopatía, en cambio el causado por drogas, generalmente respeta cara y se distribuye en el tronco y extremidades (5) (Tabla 1).

Sólo en ciertos casos de duda diagnóstica se realiza biopsia de piel, como en las reacciones ampollares para diferenciarlas de enfermedades autoinmunes bulosas y en las pustulares para descartar una psoriasis pustular (5).

Tabla 1

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE RAM CUTÁNEAS		
Rash	Fiebre	Afrebril
Urticaria	Enf. Suero Enf suero like Hepatitis	Urúcana-vasculitis Urticaria por drogas, alimentos, parásitos y otros
Exantema	Sd Hipersensibilidad infección viral, bacteriana o rickettsia	Exantema simple por drogas
Ampollas	Eritema multiforme mayor, Sd Steven Jonson Necrosis epidérmica tóxica	Eritema multiforme menor Erupción fija a droga Enfermedad ampollar autoinmune
Pústulas	Sd Hipersensibilidad por drogas Psoriasis Pustular generalizada Sd Sweet Pustulosis Exantemática Aguda generalizada	Dermatosis pustular Subcórnea Psoriasis Pustular localizada Acné esferoidal Foliculitis por drogas

Tratamiento

Descartadas otras enfermedades, el manejo dependerá de la severidad del cuadro. La suspensión de la droga es básica. En pacientes que reciben múltiples drogas, se debe suspender todo medicamento que no sea absolutamente necesario y especialmente aquellos que por su frecuencia estadística produzcan más RAM (6).

Aquellos cuadros de menor severidad como exantemas, urticarias leves y erupciones fijas a drogas deberán ser manejadas con antihistamínicos y corticoides tópicos. El cuadro deberá remitir en 1 a 2 semanas, dejando descamación residual e hiperpigmentación postinflamatoria en la piel afectada (5).

Las formas severas, se tratan con corticoides sistémicos, lo más precoz posible. Otros cuadros como el angioedema y shock anafiláctico son habitualmente manejados en los servicios de urgencia y el manejo dermatológico es secundario (5). El Sd Steven Johnson y la Necrosis epidérmica tóxica son generalmente atendidos en unidades de quemados o Unidad de cuidados intensivos. En estos últimos el uso de gammaglobulina endovenosa ha sido muy útil, aunque aún su rol no está completamente definido en estudios prospectivos (12-14).

Laboratorio

Una vez superada la reacción cutánea, o en aquellos pacientes con antecedentes de RAM, cabe preguntarse qué alternativas de manejo de laboratorio pueden hacernos predecir un segundo episodio. No existe ningún examen de laboratorio que sea completamente eficaz y el criterio médico será lo más importante. Los análisis de rutina no muestran alteraciones específicas y sólo son de ayuda para descartar el compromiso de otros órganos a parte de la piel (5,6). Los test cutáneos, son útiles en RAM mediadas por IgE, como la urticaria, pero su uso es limitado, ya que no existen los determinantes antigénicos para la mayoría de las drogas que causan RAM. Nunca deben practicarse en pacientes que tuvieron una reacción severa y sólo deben ser realizados en centros especializados (2).

Existen dos test serológicos, el RAST y el CAST, disponibles para algunos medicamentos como: anticonvulsivantes, antiinflamatorios, anestésicos, analgésicos, sulfas, cefalosporinas y determinantes antigénicos mayores y menores de penicilina.

El RAST (test radio-alergo-absorbente) mide la inmunoglobulina E sérica, específica contra una determinada droga y es recomendable realizarlo en el primer mes de ocurrida la RAM, ya que la concentración de esta inmunoglobulina disminuye en el tiempo.

El CAST test consiste en la medición de leucotrienos a partir de basófilos circulantes. Es una técnica compleja y no rutinaria, que se solicita en caso de un RAST negativo y una fuerte sospecha clínica. Estos test son reservados para el estudio de RAM severas (5).

Conclusión

Las reacciones adversas a drogas son una entidad importante, por su frecuencia y porque existen formas que pueden amenazar la vida del paciente. Deberán ser estudiados fundamentalmente usando la clínica, teniendo cuidado de descartar otras patologías, en función del patrón clínico que se presente. Establecida la droga productora de la RAM, ésta deberá suspenderse y el posterior manejo dependerá de la severidad del cuadro clínico. El médico deberá aconsejar al paciente a no utilizar la droga nuevamente, ni los productos químicamente relacionados.

Agradecimientos

Dr. E Galleguillos de Clínica de Enfermedades Respiratorias Miguel de Servet y a Sra. Cristina González Químico farmacéutica de esta institución.

Bibliografía

1. Phillips K, Veenstra D, Oren E, Lee Sadee W Potential role of pharmacogenomics in Reducing adverse drug reaction JAMA 2001; 286: 2271-79.
2. Salkind A, Cuddy P, Foxworth J. Is the patient allergic to Penicillin? An evidence based analysis of the likelihood of Penicillin allergy. JAMA 2001; 285: 2499-503.
3. Brewer T Colditz G. Postmarketing surveillance and adverse drug reactions. JA 1999; 281: 824-29.
4. Hari Y, Frutig Schnyder K, Hurni Yawalkar N. T cell involvement in cutaneo drug eruptions. Clin Exp Allergy 2001; 31(9): 1398-408.
5. Breathnach S, Drug Reactions. Rook, Wi kinson, Ebling. Texbook of dermatology, edición, Blackwell. Science Ltda, 1998 3349-3517.
6. Blacker K, Stern R. Cutaneous reactions to drug. Fritsch P, Elias P. Erythema multiforme and Toxic Epidermal Necrolysis Fitzpatrick T, Eisen A, WolffK, Freedbe I, Frank Austen K. Dermatology in General Medicine, Cuarta edición, McGraw Hill, Inc, 1993 pp 1783- 93 y 586- 99.
7. Litt J. Drug Eruption Reference Manual 2001. Primera edición, the Parthenon Publishing Group, 2001: 419-24.
8. Roujeau JC. Drug-induced toxic epidermal necrolysis. II Current aspects. Clin Dermatol 1993; II: 493-500.
9. Knowles S, Uetrecht J, Shear N. Idiosyncratic drug reactions: the reactive metabolite Syndromes. Lancet 2000; 356 1587-91.
10. Stern R. Improving the outcome of patients with Toxic Necrolysis and Stevens-Johnson Syndrome. Arch Dermatol 2000; 136: 410-11
11. Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS et al Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Steven- Johnson Syndrome, and erythema multiforme. Arc Dermatol 1993; 129: 92-96.
12. Guibal F Bastuji- Garin S et al. Charact ristics of TEN in patients undergoing long

term glucocorticoid therapy. Arc Dermatol 1995; 131: 669-72.

13. Viard I et al. Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin Science. 1998; 282 (5388): 490-3.

14. Magina S, Lisboa C, Goncalves E et al. case of toxic epidermal necrolysis treated with intravenous immunoglobulin. Br J Dermatol 2000; 142(1): 191-92.