

Síndrome de hipersensibilidad inducido por fármacos

Revisión de 3 años en el Servicio de Dermatología del Hospital Universitario de Caracas, Venezuela

Revisión de la literatura

Rosmary Martín, María Marcano, José Sardi, Elizabeth Ball, Elda Giansante

Servicio de Dermatología y Cirugía Dermatológica, Hospital Universitario de Caracas. Caracas, Venezuela.
E-mail: rosmartin@hotmail.com

Resumen

La incidencia de las erupciones medicamentosas se reporta en el 2-3% de los pacientes hospitalizados y corresponde al 3-6% de los motivos de hospitalización. El espectro clínico de las erupciones medicamentosas es amplio y existen formas severas que pueden comprometer la vida del paciente. El síndrome de hipersensibilidad inducida por fármacos es una reacción idiosincrásica rara, potencialmente fatal, asociada principalmente a la ingesta de anticonvulsivantes, entre otros medicamentos. El diagnóstico se basa fundamentalmente en la sospecha clínica junto al antecedente de ingesta de medicamentos y en un examen físico completo. Se realizó un estudio retrospectivo de la incidencia de las erupciones medicamentosas en el servicio de Dermatología del Hospital Universitario de Caracas, Venezuela, desde septiembre de 2001 a septiembre de 2004, y se reportan 7 casos de síndrome de hipersensibilidad inducido por fármacos. Se realizó revisión de la literatura.

Palabras clave: clave: erupción por medicamentos, fármacos, anticonvulsivantes.

Drug-induced hypersensitivity syndrome Review of 3 years in the Dermatology Service, Hospital Universitario de Caracas, Venezuela Review of the literature

Abstract

The incidence of cutaneous drug reactions has been reported in 2-3% of the inpatients and in 3-6% of the causes of hospitalizations. There is a wide range of cutaneous drug reactions and there are severe forms that may be life-threatening. Drug induced hypersensitivity syndrome is a rare idiosyncratic reaction which potentially can lead to death, that is associated mainly with anticonvulsive drugs; among others. Clinic manifestations, previous ingestion of related drugs and a complete physical exam are the main bases for the diagnosis. We did a retrospective study of the incidence of cutaneous drug reactions in the Dermatology service of Caracas University Hospital, Venezuela, from September 2001-September 2004, and we report 7 cases of drug induced hypersensitivity syndrome and review the literature.

Key words: cutaneous reactions, drugs, anticonvulsive.

Introducción

Resulta difícil obtener datos precisos sobre la incidencia de las erupciones medicamentosas, pero se estima que éstas constituyen uno de los efectos adversos más comunes al uso de medicamentos^{1,2}.

El síndrome de hipersensibilidad inducido por fármacos (SHIF) es una reacción idiosincrásica rara, con compromiso sistémico, potencialmente fatal, que clínicamente se caracteriza por una erupción generalizada, fiebre, linfadenopatías y anomalías de laboratorio resaltantes³⁻⁶.

A pesar de que se ha relacionado principalmente con la administración de anticonvulsivantes aromáticos (carbamazepina, fenitoína y fenobarbital) y no aromáticos (lamotrigina), también se han implicado otros medicamentos de amplio uso^{1,4,7,8}.

Generalmente el cuadro clínico comienza de 1 a 4 semanas posterior al inicio del fármaco, caracterizado por la tríada de fiebre, erupción maculopapular y linfadenopatía, además de edema facial importante. En más del 60% de los casos el compromiso sistémico es alarmante e involucra más de un órgano, evidenciándose hepatitis, nefritis, neumonitis y tiroiditis^{1,4,6,8}. Sin embargo, el diagnóstico de esta entidad se basa fundamentalmente en la sospecha clínica, tomando en cuenta los antecedentes farmacológicos del paciente y en un examen físico completo.

En vista de su poca frecuencia, pero su alta morbilidad y mortalidad, resulta necesario para el dermatólogo conocer esta entidad y así garantizar un diagnóstico clínico precoz y un tratamiento oportuno. Debido a ello, se presentan 7 casos de Síndrome de Hipersensibilidad Inducido por Fármacos en el Servicio de Dermatología de Hospital Universitario de Caracas (HUC), Venezuela, y se hace revisión de la literatura.

Objetivos

- Determinar la incidencia de erupciones medicamentosas en el Servicio de Dermatología del Hospital Universitario de Caracas en el período comprendido entre septiembre de 2001 y septiembre de 2004.
- Determinar la incidencia del Síndrome de Hipersensibilidad Inducido por Fármacos en el Servicio de Dermatología del Hospital Universitario de Caracas en el período comprendido entre septiembre de 2001 y septiembre de 2004.
- Conocer la distribución por edad y sexo de las erupciones medicamentosas y del Síndrome de Hipersensibilidad Inducido por Fármacos en el Hospital Universitario de Caracas durante el período estudiado.
- Establecer las drogas involucradas en el Síndrome de Hipersensibilidad Inducido por Fármacos.
- Evaluar las características clínicas y las alteraciones de laboratorio observadas en los pacientes con Síndrome de Hipersensibilidad Inducido por Fármacos encontrados.

Pacientes y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo de corte transversal en el período comprendido entre septiembre del 2001 a septiembre del 2004; se revisaron 4695 registros de biopsias del servicio de Dermopatología del HUC y se evaluaron las historias clínicas correspondientes al diagnóstico histológico o compatible con erupción medicamentosa. De las historias clínicas revisadas se seleccionaron aquellas

que cumplieran con los siguientes criterios diagnósticos para Síndrome de Hipersensibilidad Inducido por Fármacos (SHIF):

- Antecedente de ingesta de medicamento entre 1 a 8 semanas previo al inicio de síntomas
- Erupción cutánea
- Fiebre
- Adenopatías
- Leucocitosis con o sin linfocitos atípicos
- Eosinofilia periférica
- Elevación de aminotransferasas

Se registraron las características demográficas de la población estudiada y el medicamento desencadenante. Los resultados se expresaron en promedios y porcentajes.

Resultados

De 4695 registros de biopsias reportadas desde septiembre de 2001 a septiembre de 2004, en 209 (4.4%) se reportó el diagnóstico de o compatible con erupción medicamentosa. Se revisaron las historias correspondientes encontrándose 7 casos (0.14%) que cumplieran los criterios clínicos y de laboratorio establecidos para el diagnóstico de Síndrome de Hipersensibilidad Inducido por Fármacos (Gráficos 1 y 2).

Gráfico 1. Incidencia erupciones medicamentosas Servicio Dermatología HUC, septiembre 2001-2004

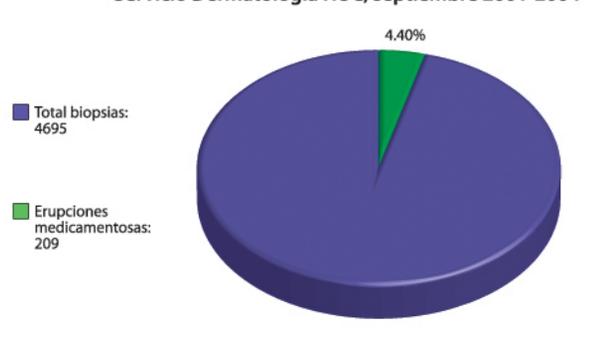
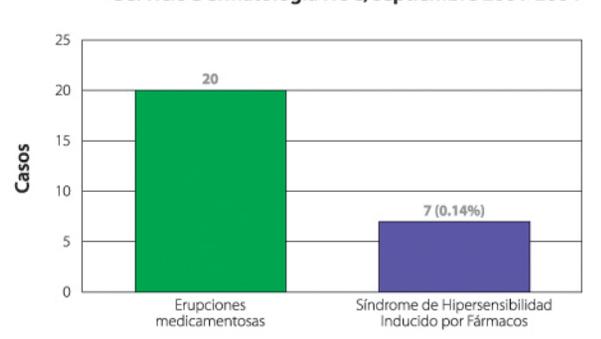


Gráfico 2. Frecuencia de síndrome SHIF Servicio Dermatología HUC, septiembre 2001-2004



De los 209 pacientes con erupción medicamentosa, 104 (49.7%) correspondían al sexo masculino y 105 (50.2%) al sexo femenino, con un rango de edad comprendido entre 8 meses y 92 años, y un promedio de 44.08 años.

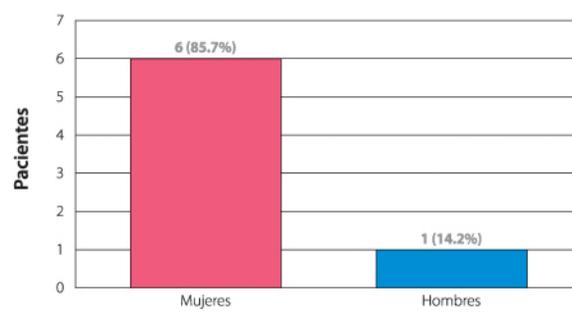
Los 7 pacientes con el diagnóstico de Síndrome de Hipersensibilidad Inducido por Fármacos se hospitalizaron en el servicio de Dermatología del HUC; de éstos, 6 (85.7%) eran del sexo femenino y 1 (14.2%) del sexo masculino (Gráfico 3), con edades comprendidas entre 14 y 45 años y un promedio de 28.8 años.

Los medicamentos desencadenantes del síndrome de hipersensibilidad fueron: Carbamazepina (CMZ) (2 casos), Difenilhidantoína (Fenitoína) (2 casos), Fenobarbital (1 caso), Difenilhidantoína + Fenobarbital (1 caso) y desconocido (1 caso). Los síntomas se iniciaron entre la primera y octava semana de la exposición a la droga (Tabla 1).

Con respecto a las manifestaciones clínicas todos los pacientes presentaron fiebre, erupción cutánea que varió desde erupciones morbiliformes hasta eritrodermia, con significativo edema facial y linfadenopatía.

Entre las alteraciones de laboratorio encontradas están: leucocitosis que varió en un rango de 15000-46000 x

Gráfico 3. Distribución por sexo SHIF
Servicio Dermatología HUC, septiembre 2001-2004



mm³; linfocitosis entre 10% y 46%, eosinofilia entre 7% y 57% y elevación de alaninotransferasas desde 50 u/l-760 u/l (Tabla 2).

Histológicamente, se observaron cambios compatibles con erupción por drogas, observándose capa córnea extensa paraqueratosis. Acantosis irregular, mínima espongirosis y numerosos queratinocitos necróticos aislados en todos los

Tabla 1. Características demográficas de los pacientes con SHIF, fármaco implicado y tiempo de inicio de los síntomas

Característica	Casos						
	1	2	3	4	5	6	7
Edad (años) / Sexo	14/F	30/F	29/ F	43/F	15/F	42/F	23/M
Fármaco	CMZ	CMZ	Fenobarbital	----	Fenitoína Fenobarbital	Fenitoína	Fenitoína
Inicio de síntomas (semanas)	8	4	4	8	1	4	4

Fuente: Historias clínicas del HUC

Tabla 2. Características clínicas y de laboratorio de los pacientes con SHIF

Clínica y Laboratorio	Casos						
	1	2	3	4	5	6	7
Fiebre	+++	+	+	+++++	+++	+++	+
Linfadenopatía	+	+	+	+++++	+	+	++++
Erupción cutánea	+++	+++	++	+++	++++	++++	++++
Edema facial	++	++	+	+++	+++	+++	+++
Eosinofilia	29%	7%	8%	57%	24%	21%	32%
Linfocitosis	10%	46.2%	---	12%	---	40%	38%
Leucocitosis x mm ³	27000	21000	15000	15800	15400	28000	46000
Alaninotrans-ferasas (U/L)	81	760	61	78	50	250	700

+ Leve ++ Moderado +++ Severo ++++ Muy severo

Fuente: Historias clínicas del HUC

niveles de la epidermis. En dermis, denso infiltrado linfocitario, con tendencia a ser liquenoide ocupando toda la dermis papilar, con presencia de numerosos eosinófilos, algunos neutrófilos y melanófagos (Fotos 1, 2 y 3).

Discusión

Las reacciones adversas a fármacos se definen, según la Organización Mundial de la Salud, como "todo efecto perjudicial o indeseado resultante de la administración de un fármaco a dosis normalmente usada con fines de profilaxis, diagnóstico o tratamiento"^{9,10}. Cuando estas reacciones se manifiestan principalmente en la piel, mucosas o faneras se denominan farmacodermias¹¹. Las erupciones por fármacos constituyen uno de los efectos adversos más frecuentes ocasionados por la terapéutica con medicamentos. La incidencia de erupciones medicamentosas en este estudio fue de 4.4% y de 0.14% para el síndrome de hipersensibilidad inducido por fármacos, esto coincide con lo reportado en la literatura donde las erupciones medicamentosas tienen una incidencia del 3-6%^{1,2,12}.

EL SHIF es una entidad rara, por ello es difícil establecer su incidencia, además es un diagnóstico que se realiza tardíamente o no se realiza del todo. Consideramos que por la ausencia de asociación por parte del médico entre la ingesta de un medicamento y las manifestaciones clínicas iniciales, el paciente continúa recibiendo el fármaco y la evolución de la enfermedad puede llegar a ser muy tórpida, con un cuadro clínico severo, de afectación multiorgánica y finalmente fatal. Así, el espectro clínico de las erupciones medicamentosas es sumamente amplio pasando por erupciones morbiliformes benignas hasta formas severas que pueden comprometer la vida del paciente como el síndrome de Steven-Johnson o la necrólisis epidérmica tóxica. Una de ellas es el Síndrome de Hipersensibilidad Inducido por Fármacos (SHIF), también conocido como Reacción a Drogas con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS)¹². En general, los medicamentos que se asocian con más frecuencia al SHIF son los anticonvulsivantes aromáticos (Carbamazepina, Fenitoína y/o Fenobarbital) y no aromáticos (Lamotrigina)^{4,7,8,13}. Las drogas desencadenantes del SHIF en el 85% de los pacientes en nuestra serie, fueron los anticonvulsivantes aromáticos (Fenitoína, Carbamazepina y/o Fenobarbital); y en uno de los casos no fue posible determinar el medicamento implicado ya que la paciente recibía múltiples fármacos entre los cuales no estaban incluidos los anticonvulsivantes. Sin embargo, en la etiología de este síndrome se han implicado otros fármacos de amplio uso como: dapsona, metronidazol, macrólidos (azitromicina, claritromicina), terbinafina, antiretrovirales (nevirapine y abacavir), sulfonamidas, azatioprina, minociclina y allopurinol^{1,4,7,8,13-15}.

Foto 1. Paraqueratosis extensa y acantosis irregular (H=E,x40)

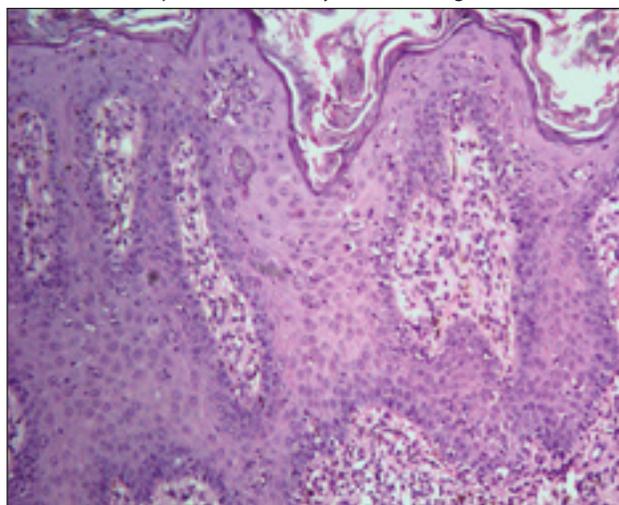


Foto 2. Numerosos queratinocitos necróticos en diferentes niveles de la epidermis (H=E,x40)

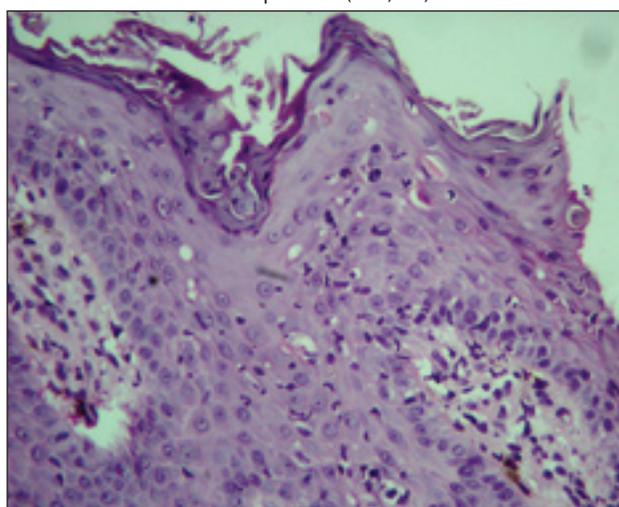
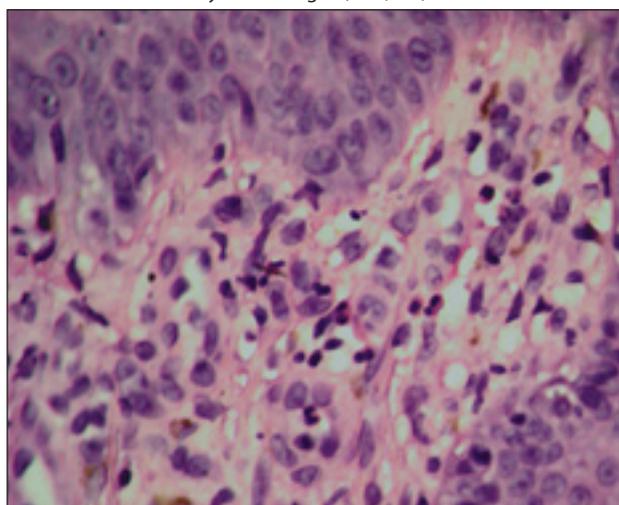


Foto 3. Infiltrado dérmico con numerosos eosinófilos y melanófagos (H=E,x40)



El riesgo de padecer una reacción de hipersensibilidad posterior a la administración de anticonvulsivantes, específicamente de fenitoína, oscila entre 1:1000 a 1:10000⁸. Esta relación es más frecuente en individuos de raza negra, sin predilección por sexo ni por edad^{3,6,13,16}. Sin embargo, en nuestra casuística se observó mayor número de mujeres que de hombres afectados por SHIF en una relación 6:1. Esto contrasta además con revisiones de mayor número de casos donde tal relación es inversa⁶. Con respecto a las erupciones medicamentosas en general, nuestros hallazgos coinciden con la literatura, ya que no hubo diferencia numérica significativa en cuanto a edad y sexo.

En la patogénesis del SHIF se han implicado mecanismos inmunológicos y no inmunológicos. El primero relacionado con reacciones de hipersensibilidad tipo IV de Gell y Coombs y el segundo, con factores metabólicos, interacciones virus-medicamento, factores oncológicos, deficiencias nutricionales y características químicas del fármaco¹⁶⁻¹⁸.

En el caso de los anticonvulsivantes aromáticos, éstos se metabolizan por la vía del citocromo P-450 originando metabolitos intermediarios oxidados, cuyos defectos en eliminación, específicamente por la deficiencia de la enzima epóxido hidrolasa, produce cúmulo de los mismos, lo que conduce a necrosis celular directa a través de citocinas o de una respuesta inmune mediada por haptenos¹⁹⁻²³.

Los síntomas en los pacientes con SHIF se iniciaron entre la primera y octava semana de la exposición al fármaco, caracterizados por la tríada clásica de fiebre, erupción cutánea y linfadenopatías y edema facial, este último severo, en 4 de los 7 pacientes. Esto corresponde perfectamente con la evolución natural de la enfermedad reportada en la bibliografía mundial revisada^{1,4,6,8}. Se han descrito casos de compromiso sistémico severo con hepatitis, nefritis, neumonitis y tiroiditis⁴. Una de las pacientes estudiadas presentó bronquiolitis constrictiva por hipersensibilidad, dos pacientes presentaron hepatitis reversible y uno de ellos con características clínicas de síndrome linfoproliferativo. Las alteraciones hematológicas tales como linfocitosis con atipia y la eosinofilia, fundamentales para establecer el diagnóstico^{3,4,6,13} estuvieron presentes en los 7 pacientes aquí reportados.

En el SHIF, la evolución clínica es variable, pero, en general, la mayoría de los casos se resuelven en días, semanas o meses una vez que se suspende el fármaco responsable⁴. En los casos de SHIF reportados aquí, el curso clínico fue favorable resolviéndose a corto, mediano o largo plazo, luego de la suspensión del medicamento implicado, y a pesar de que se han descrito casos fatales y de una alta morbilidad y mortalidad reportada

(38%)²³. En esta revisión no se presentaron muertes. Con reexposiciones al medicamento, se describen reacciones cada vez más severas tales como: dermatitis exfoliativa, eritrodermia, eritema multiforme, Síndrome de Steven-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Por ello es recomendable evitar el reinicio del fármaco una vez que se han resuelto los síntomas y las alteraciones de laboratorio y de ameritarlo debe sustituirse por otro más seguro.

El tratamiento de las erupciones medicamentosas y especialmente del SHIF, se basa fundamentalmente en suspender el fármaco involucrado e iniciar medidas de soporte general, pero se han descrito algunas experiencias terapéuticas con corticoesteroides sistémicos e inmunoglobulina humana endovenosa^{4,23}. A pesar de que el objetivo de esta investigación no abarca la evaluación de las terapias, a los autores nos parece importante destacar que además del retiro del medicamento y del uso de corticoesteroides sistémicos, uno de los pacientes recibió terapia farmacológica con inmunoglobulina endovenosa (0.4 gr/Kg/día por 5 días consecutivos) ya que su evolución fue tórpida luego de la terapia convencional (Fotos 4, 5 y 6).

Foto 4. Paciente 6: SHIF causado por Fenitoína



Foto 5. Paciente 5:
SHIF causado por Fenitoína y Fenobarbital. Pretratamiento



Foto 6. Paciente 5, posterior al uso de IGIV



Conclusión

El uso racional de los medicamentos en la práctica clínica, en especial de los anticonvulsivantes aromáticos, debe ser la norma y el dermatólogo debe permanecer alerta

ante las manifestaciones iniciales tanto clínicas como de laboratorio de esta entidad en el contexto del paciente, con la finalidad de suspender a tiempo el fármaco implicado e implementar las medidas terapéuticas oportunas y alternas, en caso de ameritar un tratamiento anticonvulsivante. Así mismo, es crucial fomentar la utilización de fármacos igualmente efectivos pero con menor asociación a este síndrome. Es importante destacar la relevancia de las manifestaciones cutáneas como signo precoz y determinante para el reconocimiento de esta entidad.

Agradecimientos

A nuestras compañeras de postgrado de Dermatología HUC: García R, Moreno Y, Batoni A, Fernández J, por su participación en la recolección de datos.

Referencias

- Sullivan J, Shear N. Drug Eruptions and other Adverse Drug Effects in Aged Skin. *Clinics in Geriatric Medicine* 2002; 18(1):21-42.
- Crowson N, Brown T, Magno C. Progress in the Understanding of the Pathology and Pathogenesis of Cutaneous Drug Eruptions: implications for management. *Am J Clin Dermatol* 2003; 4(6):407-28.
- Callot V, Roujeau J, Morel P, et al. Drug-induced Pseudolymphoma and Hypersensitivity Syndrome. *Arch Dermatol* 1996; 132:1315-21.
- Morkunas A, Beth M. Anticonvulsant hypersensitivity Syndrome. *Epilepsia* 1998; 39:53-57.
- Bonnetblanc J. Drug Hypersensitivity Syndrome. *Dermatology* 1993; 187:84-5.
- Bhargava, P. Anticonvulsant Hypersensitivity Syndrome study of 60 cases. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2001; 67:317-19.
- Nashed M, Pharm D, Liao L. Possible atypical cross-sensitivity between Phenytoin and Carbamazepine in the Anticonvulsant Hypersensitivity Syndrome. *Pharmacotherapy* 2001; 21(4):502-505.
- Hebert A, Ralston J. Cutaneous reactions to anticonvulsant medications. *J Clin Psychiatry* 2001; 62(14):22-6.
- Ruiz I, Pinilla E. La piel y los efectos adversos de los medicamentos. Aspectos generales de la farmacovigilancia. *Rev Chilena Dermatol* 1997; 13(2):119-24.
- Organización Mundial de la Salud: "Vigilancia farmacológica internacional. Función del Hospital". Serie de Informes Teóricos, 1969; 425. Ginebra.
- Abbruzzese M, Jaimovich L. Farmacodermias. *Temas Dermatológicos. Pautas diagnósticas y terapéuticas* 2001; 277-90.
- Beltrani V. Drug Hypersensitivity Cutaneous Manifestations of Adverse Drug Reactions. *Immunology and Allergy Clinics of North America* 1998; 18(4):867-95.
- Silverman A, Fairley J, Wong R. Cutaneous and immunologic reactions to Phenytoin. *J Am Acad Dermatol* 1998; 18(4):721-41.
- Prossick R, Shear N. Dapsone Hypersensitivity Syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35:346-9.
- Cascaval I, Lancaster J. Hypersensitivity Syndrome associated with azithromycin. *American Journal of Medicine* 2002; 110(4):330-331.
- Schlienger R, Shear N. Antiepileptic Drug Hypersensitivity Syndrome. *Epilepsia* 1998; 39:53-57.
- Revuz J. New advances in severe adverse drug reactions. *Dermatology Clinics* 2001; 19(4):697-709.
- Harrinson J. Anticonvulsant Hypersensitivity. *The Medical Journal of Australia* 1994; 160:650-51.
- Micali G, Linthicom K, Han M, West D. Increased Risk of Erythema Multiforme Major with combination anticonvulsant and radiation therapies. *Pharmacotherapy* 1999; 19(2):223-27.
- Lillie M, Yarg L, Hong P, August C. Erythroderma, Hypogammaglobulinemia; and T-cell lymphocytosis. *Arch Dermatol* 1983; 119:415-18.
- Sullivan J, Shear N. The Drug Hypersensitivity Syndrome. *Arch Dermatol* 2001; 137:357-64.
- Steven J. Mechanisms of Idiosyncratic Hypersensitivity Reactions to Antiepileptic Drugs. *Epilepsia* 1998; 7:8-16.
- Kano Y, Inaoka M, Shiohara T. Association Between Anticonvulsant Hypersensitivity Syndrome and Human Herpesvirus 6 Reactivation and Hypogammaglobulinemia. *Arch Dermatol* 2004; 140:183-88.