

# Eritrodermia por fármacos

## Erythroderma, as a drug reaction

\*Arnaldo Aldama, \*\*Victoria Rivelli, \*\*\*Libia Martínez, \*\*\*Diana Perin, \*\*\*Carolina Gugliermone.

\*Prof. Adj. Dermatología-UNA-Jefe de servicio.

\*\*Medica Dermatóloga.

\*\*\*Residentes.

Servicio de Dermatología, Departamento de Medicina Interna, Hospital Nacional de Paraguay.

Fecha de aceptación: mayo 2011

### RESUMEN

**ANTECEDENTES:** las eritrodermias constituyen un síndrome caracterizado por eritema y descamación que afecta por lo menos 90% de la superficie corporal. Obedecen a numerosas causas, siendo la reacción por fármacos una de las más importantes.

**OBJETIVO:** comunicar la casuística de la eritrodermia por fármacos en el Servicio de Dermatología del Hospital Nacional de Paraguay, en un periodo de 20 años (1991-2011).

**MATERIAL Y MÉTODO:** estudio observacional, retrospectivo. Se incluyeron pacientes de todas las edades cuya eritrodermia se atribuye a fármacos. Se excluyeron los casos relacionados con medicamentos tópicos.

**RESULTADOS:** se diagnosticaron 42 casos de eritrodermia por fármacos: 22 del sexo femenino y 20 masculino. Se observó en todos los grupos etarios, aunque predominó en los extremos de la vida. Los anticonvulsivantes fueron responsables de 50% de los casos y, entre éstos, la carbamazepina fue la más frecuente. El diagnóstico fue clínico y en algunos se realizó anatomía patológica. En sangre, las alteraciones más frecuentes fueron la eosinofilia y la leucocitosis. El tratamiento consistió en retirar la medicación, y 16 recibieron prednisona. La evolución fue favorable en todos, excepto en uno que falleció por la enfermedad que motivó el uso de la droga (septicemia).

**CONCLUSIÓN:** los fármacos constituyen la segunda causa de eritrodermias y la evolución, una vez identificada la causa, suele tener un curso más favorable en comparación con las originadas por otras etiologías.

**PALABRAS CLAVE:** eritrodermia, eritrodermia por fármacos, farmadermias.

### ABSTRACT

**BACKGROUND:** Erythroderma is a syndrome characterized by erythema and scaling, affecting at least 90% of the body surface. It has numerous causes, being drug reactions one of the most important.

**OBJECTIVES:** To report the data concerning erythroderma caused by drugs in the Dermatology Department at the National Hospital of Paraguay from 1991 to 2011.

**MATERIAL AND METHODS:** Observational and retrospective study. All the patients with erythroderma attributed to oral drugs were included. We excluded cases related to topical medications.

**RESULTS:** We included 42 cases of drug-induced erythroderma, 22 female and 20 male, most frequently observed in the first and last years of life. Anticonvulsants were responsible for 50% of cases, and among these, carbamazepine was the most common. The diagnosis was clinical and, in some cases, had a pathological report. The most common CBC alterations were eosinophilia and leukocytosis. The treatment consisted in removing the drug, and 16 also received prednisone. The outcome was favourable in all the cases except one who died due to its primary disease which treatment included the drug.

**CONCLUSION:** Drugs are the second leading cause of erythroderma, and the evolution once the cause is identified, in general, is better than the other causes.

**KEYWORDS:** Erythroderma, erythroderma caused by drugs, pharmacodermias.

### CORRESPONDENCIA

Arnaldo Aldama ■ arnaldo\_aldama@hotmail.com

Mayor Fleitas 447-Asunción, Paraguay. Tel. 00595-21-225770

## Introducción

Las eritrodermias constituyen un síndrome caracterizado por eritema y descamación que afecta por lo menos 90% de la superficie corporal. La instalación puede ser rápida o progresiva, pero el cuadro es permanente.<sup>1,2</sup>

Obedecen a numerosas causas: dermatosis previa (la más frecuente en la mayoría de las series) reacciones por fármacos, neoplasias y, a veces, son idiopáticas.<sup>1-3</sup>

El objetivo de este trabajo es comunicar la casuística de eritrodermias causadas por fármacos en el Servicio de Dermatología del Hospital Nacional de Paraguay durante un periodo de 20 años, y precisar sus características demográficas (edad, sexo), clínicas, evolutivas, y los fármacos a los que se atribuyeron las reacciones.

## Material y método

Estudio observacional, retrospectivo. Se analizaron los registros de consultas e interconsultas del servicio, desde su apertura en 1991 hasta febrero 2011. Se incluyen pacientes de todas las edades, con diagnóstico clínico de eritrodermia, cuya causa se atribuye a fármacos. Los pacientes que recibían varios fármacos fueron evaluados y la reacción fue atribuida al que tuviese mejor relación cronológica y fuese causante conocido en la bibliografía. Se excluyen las eritrodermias relacionadas con medicamentos tópicos, que son clasificadas como dermatitis de contacto y, por ende, están incluidas en el grupo de dermatosis previa.

## Resultados

Se diagnosticaron 42 casos de eritrodermia por fármacos en este periodo de veinte años. En cuanto al sexo, fueron 20 del masculino, y 22 del femenino. Se observaron en todos los grupos etarios, aunque predominaron en los extremos de la vida (cuadro 1).

Los fármacos a los que se atribuye la eritrodermia se presentan en el cuadro 2. En el momento de la reacción, 19 pacientes recibían varios medicamentos, en cuyo caso fue atribuida al fármaco según lo establecido en la sección material y método.

**Cuadro 1.** Eritrodermia por fármacos. Distribución por grupos etarios. Servicio de Dermatología del Hospital Nacional, Paraguay. Periodo 1991-2011.

0-20 años	16 casos
21-40 años	7 casos
41-60 años	7 casos
61 o más	12 casos

Motivo de uso del medicamento: convulsiones en 20 casos (17 diagnosticados como epilepsia, 3 secuela de ACV), neuralgia del trigémino 1 caso (fotografía 1). Infecciones (sepsis, TBC y Chagas). Otras causas: colitis ulcerosa, artritis, obstrucción arterial, y dislipidemia.

Tiempo entre el inicio de la administración del fármaco y la reacción: variable, pero 50% entre 10 y 30 días (fotografía 2); 35% entre 30 a 60 días; y solo 15% antes de los 10 días, o más de 2 meses.

Casi todos los pacientes refirieron prurito, y 53% presentó fiebre. Ictericia franca, 2 pacientes, y uno se quejó de odinofagia. Otros hallazgos fueron afectación de mucosa en 1 caso, y púrpura en 3 casos.

**Laboratorio:** leucocitosis entre 10.000-20.000 glóbulos blancos en 12 casos; más de 20.000 en 2 casos, ambos con foco infeccioso conocido. Eosinofilia entre 5 y 18% en 11 casos. Hiperbilirrubinemia en 2 casos, con aumento de GPT y GOT.

**Diagnóstico:** realizado el diagnóstico clínico (fotografía 3), en solo 6 se realizó anatomía patológica, todos compatibles con el diagnóstico. En 2 casos se describió púrpura, y en 1 vasculitis.

**Cuadro 2.** Eritrodermia por fármacos. Fármacos causantes. Servicio de Dermatología, Hospital Nacional, Paraguay. Periodo 1991-2011.

I. Anticonvulsivantes: 21 casos	Carbamazepina: 13 Difenilhidantoina: 5 Fenobarbital: 3
II. Antimicrobianos: 11 casos	Vancomicina: 4 Cefalosporina: 3 Ciprofloxacina: 1 Amoxicilina: 1 Gentamicina: 1 Benznidazol: 1
III. Otros: 8 casos	Alopurinol: 2 AINES: 2 Azulfidina: 1 Contraste radiológico: 1 Procetofeno: 1 Dipirona: 1
IV. No identificado por el médico o paciente: 2 casos	



**Fotografía 1.** Eritrodermia en adulto mayor que recibía carbamazepina por neuralgia del trigémino.



**Fotografía 2.** Eritrodermia en un paciente, 20 días después de recibir carbamazepina por convulsiones secundarias a ACV.



**Fotografía 3.** Eritrodermia por fármacos. Lesiones eritemato-escamosas generalizadas con áreas escoriadas por el prurito.

**Tratamiento:** en todos los casos se aplicaron medidas generales y la suspensión o sustitución de la droga sospechada. 16 pacientes recibieron prednisona, y 3 únicamente antihistamínicos.

**Evolución:** todos, a excepción de uno (que falleció por la septicemia que motivó el uso del fármaco), evolucionaron favorablemente. En 1 caso se tuvo una recurrencia un año después por el uso de la misma droga (procetofeno para dislipidemia).

### Discusión

Las eritrodermias son cuadros poco frecuentes, pero siempre graves. Existen varias series publicadas de 25 a 170 casos y, en la mayoría, las farmacodermias son la segunda causa, con una frecuencia que oscila entre 16-48%.<sup>3-6</sup> Sin embargo, en la serie de Nicolis<sup>7</sup> y de Galdeano<sup>8</sup> son las más frecuentes (42% y 48%, respectivamente).

En una revisión de 337 casos de farmacodermias, la eritrodermia es el tercer cuadro clínico en frecuencia (9.2%), apenas superada por el exantema y la urticaria. Es la más observada de las formas graves de farmacodermias, por encima de la necrólisis epidérmica tóxica y del síndrome de Stevens-Johnson. Los anticonvulsivantes fueron responsables de 17% de estos casos de reacción cutánea por medicamentos.<sup>9</sup>

En una serie de 39 casos de reacciones cutáneas por anticonvulsivantes, predominaron los cuadros exantemáticos (12 casos), seguidos por las eritrodermias (9 casos). La difenilhidantoína (DFH) fue responsable de 21 casos; y la carbamazepina, de 13. En cuanto a la DFH, predominó el exantema (7 pacientes); y a la carbamazepina, la eritrodermia (5 pacientes). Esta última droga, produjo 69% de formas severas de farmacodermias.<sup>10</sup>

Se cita que 5% a 15% de los pacientes que reciben carbamazepina presenta exantema; que en la mitad de los casos responde a los corticoides y no requiere la suspensión de la droga. Excepcionalmente, las reacciones graves, como la eritrodermia y el síndrome de Stevens-Johnson (1 en 10.000 ciclos de tratamiento), requieren la suspensión del fármaco.<sup>11</sup> Los cuadros severos pueden ser evolución de casos leves en los cuales no se retiró la droga tempranamente, como suele ocurrir con las eritrodermias que se originan en erupciones maculosas o maculopapulosas.<sup>12</sup>

En esta serie de eritrodermia por fármacos, los anticonvulsivantes produjeron 50% de los casos. La carbamazepina —que es un anticonvulsivante aromático de segunda generación, muy utilizada en nuestro medio para los cuadros convulsivos o neuríticos— con 13 casos, es la primera causante, seguida por la DFH y el fenobarbital.

No registramos casos por ácido valproico, ni por nuevos aromáticos o no aromáticos.

Todos los anticonvulsivantes producen reacciones adversas por mecanismos inmunológicos o no inmunológicos. En la toxicidad de los anticonvulsivantes interactúan factores genéticos (predisposición genética, que explica los cuadros familiares); factores metabólicos (acetiladores lentos, infecciones por HIV, herpes tipo 6, HTLV, interacción de fármacos por la acción sobre el sistema del citocromo P450, y sobre todo déficit de epóxido-hidroxilasa); e inmunológicos (tanto humoral y celular producción de IL6) que llevan a una respuesta inflamatoria que produce la reacción.<sup>12,13</sup>

La frecuencia de los fármacos como causantes de eritrodermias varía según la serie, pero en las europeas destaca el allupurinol.<sup>3</sup> En otras predominan los betalactámicos,<sup>8</sup> los antihipertensivos,<sup>4</sup> etcétera. El problema de atribuir la causa a una droga se acrecienta en los casos en los que múltiples medicamentos están en uso. En estos casos se da valor a la frecuencia en la que se produce la reacción y, sobre todo, a la cronología. No existe prueba de laboratorio que precise la causa, y las pruebas de provocación son éticamente inaceptables.<sup>14</sup> En un caso de esta serie, a pesar de la advertencia de no volver a exponerse al proctofeno, se repitió la reacción.

El diagnóstico es fundamentalmente clínico, donde la anamnesis es primordial. Clínicamente, las eritrodermias por fármacos suelen describirse como de instalación más rápida y remisión en días o semanas al suspender el fármaco. La presencia de petequias en las eritrodermias sugiere farmacodermias. Suele ir precedido por un exantema morbiliforme, purpúrico, liquenoide, o urticariforme. La descamación es gruesa en las formas agudas, o bien fina y seca en las crónicas. Sin embargo, en general no se pueden diferenciar de las otras causas de eritrodermias.<sup>1,14</sup> El prurito fue el síntoma más frecuente en casi todos los casos.

La correlación clínico-patológica puede orientar con hallazgos histológicos, como la disqueratosis, la eosinofilia dérmica, y un infiltrado linfocitario liquenoide y perivascular.<sup>14</sup>

El tiempo entre el inicio de la utilización del medicamento y la reacción suele ser menor a dos meses, más frecuentemente entre 10-30 días,<sup>14</sup> lo cual fue corroborado en 50% de los casos de esta serie.

La presencia de fiebre persistente, leucocitosis, eosinofilia, adenopatía, y sufrimiento de órganos, tendría que alertar sobre el síndrome de hipersensibilidad a fármacos que puede tener un componente cutáneo eritrodérmico.<sup>13</sup>

Estos casos fueron todos tratados con medidas generales y, fundamentalmente, con la suspensión del fármaco al que se atribuyó la reacción. Solo 38% recibió prednisona, generalmente de manera prolongada.

De inmediato todas evolucionaron bien, con un óbito por el cuadro infeccioso de fondo. Considerando que son pacientes que precisan de la medicación, se procedió a rotar a otros químicamente no relacionados.

## Conclusión

Las eritrodermias por fármacos, también en nuestra serie, es la segunda en frecuencia. Afecta a ambos sexos, con ligero predominio del femenino, y se ubicada más en los extremos de la vida. Los anticonvulsivantes son responsables de 50% de los casos, fundamentalmente la carbamazepina. Una vez identificada la causa, la eritrodermia por fármacos, suele ser de mejor evolución que las atribuidas a otras etiologías.

## REFERENCIAS

1. Sterry W, Mucha M. "Eritrodermia". En: Bolognia J, Jorizzo J, Rapini R. *Dermatología*. 1<sup>a</sup> ed. Madrid, Elsevier, 2004; 164-174.
2. García A, Herranz H, Pibernat M. "Eritrodermia". *Piel* 2007; 22(1): 7-12.
3. Botella-Estrada R, Sanmartín O, Oliver V, Febrer I, Aliaga A. "Erythroderma: A clinicopathological study of 56 cases". *Arch Dermatol* 1994; 130: 1503.
4. Fernandes N, Maceira J, Dresch T, Pereira F, Cuzzi T, Araujo P. "Eritrodermia: estudio clínico laboratorial e histopatológico de 170 casos". *An Bras Dermatol* 2008; 83(6): 526.
5. Aldama A, Correa J, Mendoza G, Rivelli. "Eritrodermia: Informe de 35 casos". *Dermatología Rev Mex* 1998; 42(6): 239.
6. Jaime R, Lagordin C, Dahbar M, Allevato M, Cabrera H, Dever A. "Eritrodermia. Estudio retrospectivo clínico-patológico de 45 casos". *Med Cutan Iber Lat Am* 2005; 33(4): 159.
7. Nicolis GD, Helwig E. "Exfoliative dermatitis a clinicopathologic study of 135 cases". *Arch Dermatol* 1973; 108: 788.
8. Galdeano F, Parra V, Carena J. "Eritrodermia en 3160 pacientes internados en Clínica Médica". *Rev Argent Dermatol* 2004; 88: 90-94.
9. Aldama A, Gorostiaga G, Rivelli V. "Farmacodermias: frecuencia y características clínicas en el Servicio de Dermatología del Hospital Nacional, Paraguay". *Rev Chilena Dermatol* 2006; 22(2): 90-95.
10. Aldama A, Gorostiaga G, Rivelli V. "Reacciones cutáneas por anticonvulsivantes". *Act Terap Dermatol* 2005; 28: 164.
11. Armijo J, Herran Z. "Fármacos antiepilepticos y anticonvulsivos". En: Florez J. *Farmacología Humana*. 5<sup>a</sup> ed. Barcelona, Elsevier Masom 2008; 579-605.
12. Martin A, Allevato M, Dahbar M, Abbruzzese M, Cabrera H. "Farmacodermias por anticonvulsivantes: cómo interpretarlas, cómo resolverlas". *Act Terap dermatol* 2002; 25: 176.
13. Fernández-Chico N, Bielsa Marsol I. "Síndrome de hipersensibilidad a fármacos". *Piel* 2003; 18(5): 258.
14. Jih M, Kimyai-Asadi A, Freedberg I. "Dermatitis exfoliativa". En: Freedberg I, Eisen A, Wolff K, Austen K, Goldsmith L, Katz S, et al. *Dermatología en Medicina General*. 6<sup>a</sup> ed. Buenos Aires, Panamericana, 2005: 500-506.
15. Fernández-Figueras. "Reacciones cutáneas a tratamientos farmacológicos y cosméticos". *Rev Esp Patol* 2007; 40(2): 69.