

Formas graves y mortales de las farmacodermias. A propósito de 53 casos

Severe and fatal cases of adverse drug reactions. About 53 cases

ARNALDO B ALDAMA C,* GRACIELA GOROSTIAGA,* VICTORIA RIVELLI,* GLORIA MENDOZA**

*Servicio de Dermatología; **Servicio de Anatomía Patológica; Hospital Nacional, Paraguay

Fecha de aceptación: diciembre 2005

RESUMEN

ANTECEDENTES: LAS FARMACODERMIAS CONSTITUYEN UN MOTIVO FRECUENTE DE ATENCIÓN DERMATOLÓGICA, CON ESPECTRO CLÍNICO DE CASOS LEVES A GRAVES POTENCIALMENTE FATALES.

OBJETIVOS: CONOCER LA FRECUENCIA DE LAS FARMACODERMIAS GRAVES Y MORTALES, LOS CUADROS CLÍNICOS OBSERVADOS Y LAS DROGAS CAUSALES, E IDENTIFICAR FACTORES QUE PODRÍAN RELACIONARSE CON LA GRAVEDAD.

MATERIAL Y MÉTODOS: ESTUDIO RETROSPECTIVO DE LOS CASOS OBSERVADOS EN EL SERVICIO DE DERMATOLOGÍA DEL HOSPITAL NACIONAL DE PARAGUAY EN UN PERIODO DE DIEZ AÑOS (1993-2003).

RESULTADOS: DEL TOTAL DE 231 CASOS DE FARMACODERMIAS ESTUDIADOS, 53 FUERON GRAVES (22.9%) Y 5 TUVIERON EVOLUCIÓN FATAL. LOS PRINCIPALES CUADROS FUERON LA ERITRODERMIA, EL SÍNDROME DE STEVENS-JOHNSON, LA NECRÓLISIS EPIDÉRMICA TÓXICA Y EL SÍNDROME DE HIPERSENSIBILIDAD A FÁRMACOS. LAS DROGAS MÁS FRECUENTEMENTE INVOLUCRADAS FUERON LA CARBAMACEPINA, LA DIFENILHIDANTOÍNA, LA DAPIRONA Y EL DICLOFENACO.

CONCLUSIÓN: LOS CUADROS GRAVES Y MORTALES REPRESENTAN CASI LA CUARTA PARTE DE LAS FARMACODERMIAS Y SE RELACIONAN CON LA FORMA CLÍNICA DE LA REACCIÓN, LA DROGA INVOLUCRADA Y LA EDAD.

PALABRAS CLAVE: FARMACODERMIAS, FORMAS GRAVES DE FARMACODERMIAS, REACCIÓN POR FÁRMACOS

ABSTRACT

BACKGROUND: ADVERSE DRUG REACTIONS ARE FREQUENT DERMATOLOGICAL CONDITIONS, WITH A WIDE CLINICAL SPECTRUM FROM MILD TO SEVERE AND POTENTIALLY LETHAL CASES. OUR AIM WAS TO DETERMINE THE FREQUENCY OF THE SEVERE AND LETHAL CASES, THEIR CLINICAL PICTURES AND TO IDENTIFY CAUSAL DRUGS AND RELATED FACTORS.

MATERIAL AND METHODS: THIS IS A RETROSPECTIVE 10 YEARS REPORT (1993-2003) OF THE CASES AT THE DERMATOLOGY DEPARTMENT AT THE NATIONAL HOSPITAL IN PARAGUAY, SOUTH AMERICA.

RESULTS: 231 CASES OF ADVERSE DRUG REACTIONS WERE STUDIED. 53 WERE SEVERE CASES (22.9%) AND 5 OF THEM WITH A LETHAL OUTCOME. THE MOST COMMON CLINICAL FEATURES WERE ERYTHRODERMIA, STEVENS-JOHNSON'S SYNDROME, TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS AND HYPERSENSITIVITY SYNDROME. THE MOST COMMONLY INVOLVED DRUGS WERE CARBAMAZEPINE, PHENYTOINE, DAPIRONE AND DICLOFENAC.

CONCLUSIONS: THE SEVERE AND LETHAL CASES REPRESENTED ALMOST A QUARTER OF THE ADVERSE DRUG REACTIONS AND THEY WERE RELATED TO THEIR CLINICAL FEATURES, THE INVOLVED DRUG AND THE AGE OF THE PATIENT.

KEY WORDS: ADVERSE DRUG REACTIONS, SEVERE ADVERSE DRUG REACTIONS, DRUG REACTIONS

CORRESPONDENCIA:

Mayor Fleitas 447. Tel 225-770

Email: soparder@rieder.net.py

Introducción

La reacción adversa a medicamentos (RAM) es cualquier respuesta nociva e inesperada a un medicamento, que ocurre ante dosis normalmente utilizadas en el ser humano para profilaxis, diagnóstico, terapia de la enfermedad o modificación de la función fisiológica (OMS).^{1, 2}

La RAM puede comprometer diversos órganos o sistemas, en forma aislada o combinada; cuando existe compromiso cutáneo se llama *farmacodermia*.³ Son llamadas también erupciones por fármacos, reacciones cutáneas por medicamentos, toxicodermias o dermatosis medicamentosas. Se expresan clínicamente en la piel, anexos y mucosas (conjuntival, nasal, bucal, genital externa o anal).^{4, 5} Presentan gran variedad de formas clínicas, mecanismos diversos y un espectro de casos de localizados a generalizados con importante morbimortalidad.^{3, 5}

Los objetivos del trabajo son:

- Determinar el porcentaje de farmacodermias graves y mortales.
- Establecer las formas clínicas observadas en este grupo de farmacodermias.
- Determinar las drogas involucradas en estos casos.
- Identificar factores que podrían relacionarse con estas formas.

Material y métodos

Estudio retrospectivo, descriptivo, observacional de los casos registrados en el Servicio de Dermatología del Hospital Nacional de Paraguay en un periodo de diez años (marzo 1993-febrero 2003).

Se incluyeron pacientes masculinos y femeninos de todas las edades, luego de establecer la relación posible, probable o probada del cuadro clínico con el uso de fármacos y la gravedad del mismo según la siguiente clasificación:

Leve: La reacción no interfiere con las actividades habituales.

Moderada: Interfiere pero sin amenazar la vida.

Grave: Amenaza la vida y requiere hospitalización.

Mortal: La reacción o las complicaciones relacionadas con la misma producen la muerte.^{2, 6}

CUADRO 1

Farmacodermias: Cuadros clínicos graves y fatales. Servicio de Dermatología, Hospital Nacional/Paraguay

Cuadro clínico	Casos graves	Casos fatales	Total
Eritrodermia	18	-	18
SSJ	9	1	10
NET	5	4	9
SHF	7	-	7
EMM	2	-	2
Exantema purpúrico	2	-	2
Angioedema / anafilaxia	2	-	2
EPF generalizado	1	-	1
Vasculitis	1	-	1
Erupción ampollar generalizada	1	-	1
Total	48	5	53

Abreviaturas:

SSJ: síndrome de Stevens-Johnson

NET: necrosis epidérmica tóxica

SHF: síndrome de hipersensibilidad a fármacos

EMM: eritema multiforme mayor

EPF: eritema pigmentado fijo

CUADRO 2

Farmacodermias: Principales fármacos involucrados en formas graves y fatales. Servicio de Dermatología, Hospital Nacional/Paraguay

Fármacos	Total de reacciones	Graves	Fatales	Porcentaje de graves y fatales
Carbamacepina	13	9	-	69%
Difenilhidantoína	21	8	-	38%
Dipirona	20	4	3	35%
Diclofenaco	9	4	-	44%
Penicilina	12	3	-	25%
Vancomicina	8	3	-	37%
Fenobarbital	4	2	-	50%
Allopurinol	2	2	-	100%
Isoniacida	2	0	1	50%
Imipenem	1	0	1	100%
Otras	62	13	-	8.4%

CUADRO 3

Farmacodermias: formas graves y fatales.
Principales fármacos y formas clínicas.
Servicio de Dermatología, Hospital Nacional/Paraguay

Fármacos	No de casos graves y fatales	Cuadros clínicos
Carbamacepina	9 graves	Eritrodermia: 5, SHF: 3, SSJ: 1
Difenilhidantoína	8 graves	SHF: 4, NET: 2, SSJ: 2
Dipirona	4 graves 3 fatales	SSJ: 2, NET: 1, EMM: 1 NET: 3
Diclofenaco	4 graves	SSJ: 2, eritrodermia: 2
Penicilina	3 graves	NET: 1, eritrodermia: 1, exantema purpúrico: 1
Vancomicina	3 graves	Eritrodermia: 2, erupción ampollar: 1
Fenobarbital	2 graves	Eritrodermia: 2
Allopurinol	2 graves	Eritrodermia: 2
Isoniacida	1 fatal	NET: 1
Imipenem	1 fatal	SSJ
Otras drogas	13 graves	Eritrodermia: 4, SSJ: 2, NET: 1, EMM: 1 exantema purpúrico: 1, angioedema- anafilaxia: 2, EPF generalizado: 1, vasculitis: 1

Resultados

En el periodo señalado se analizaron 231 casos de farmacodermias; 53 fueron considerados graves (22.9%), de los cuales 5 tuvieron evolución fatal (2.2% del total).

Los cuadros clínicos responsables de los casos graves y fatales se pueden observar en el Cuadro 1. Los fármacos involucrados en los casos graves y mortales se presentan en el Cuadro 2. Predominaron los anticonvulsivantes (20 casos), los analgésicos-antinflamatorios (14 casos, de los cuales 3 fueron fatales) y antibióticos (10 casos, 2 de ellos fatales).

En el Cuadro 3 se presentan los medicamentos que más frecuentemente producen estos casos y las formas clínicas.

En cuanto a la distribución por grupos etarios, se observaron en todas las franjas, con predominio en la de 0 a 15 años (18 casos, 3 de evolución mortal). En las franjas de 16 a 30, 31 a 45 y 46 a 60 años se tuvieron 10, 8 y 6 casos, respectivamente, ninguno fatal, mientras que en la de 61 o más años se encontraron 11 casos, 2 de ellos mortales.

En cuanto al género, 29 fueron mujeres y 24 varones. Considerando las cifras totales de 133 casos de farmacodermias en el género femenino y 98 en el masculino, éstos representan 24% y 22%, respectivamente.

Discusión

Las farmacodermias son cuadros frecuentemente observados en la práctica dermatológica; constituyen en nuestra experiencia 2.1% de los pacientes atendidos en consultas externas y 8.7% de las interconsultas a pacientes internados.⁷ 22.9% de estos casos de farmacodermias fueron graves o fatales, tendencia superior a otras series como la del Nordeste argentino,⁶ probablemente porque nuestro hospital es de referencia.

Entre estos cuadros graves, el más frecuente es la eritrodermia con 18 casos, con los anticonvulsivantes como primera causa; nin-

guno tuvo evolución fatal. En una revisión anterior de 35 casos de eritrodermia, las reacciones a fármacos fueron la segunda causa (25.7%); la primera fueron las dermatosis previas (62.9%).⁸

El síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la necrolisis epidérmica tóxica (NET), con 19 casos, fueron las siguientes causas de los cuadros severos, con 5 pacientes con evolución fatal.

Las principales drogas responsables fueron la dipirona (7 casos, 3 de ellos fatales) y los anticonvulsivantes (5 casos, 26%). En un estudio multicéntrico europeo de 352 casos de SSJ o NET, 21% de los casos se debieron a anticonvulsivantes no aromáticos,⁹ porcentaje similar al nuestro aunque con gran diferencia en el total de pacientes.

El síndrome de hipersensibilidad a fármacos (SSJ) fue observado sólo en anticonvulsivantes, como inicialmente se dijo,¹⁰ aunque después se agregaron otras drogas causales.¹¹

Los anticonvulsivantes aromáticos representan la segunda causa de todas las farmacodermias de esta



Foto 1. NET. Evolución favorable; tres semanas después; cambios pigmentarios residuales.

serie, sólo superados por los antibióticos-ant infecciosos,⁷ pero 51% de los casos por anticonvulsivantes fueron graves, lo que hace que sean la primera causa de este grupo. Otra droga importante en este grupo es la dipirona, con 35% de las reacciones graves y mortales.

Otro factor importante para la gravedad es la edad. En la edad pediátrica (0 a 15 años), 38% de los casos fueron graves o fatales;¹² en mayores de 60 años 36.6%, y en estos extremos de la vida ocurrieron los 5 casos fatales. En cambio, entre los 15 y los 60 años sólo 15.5% fueron casos graves y no se registró ningún óbito.

No encontramos diferencias significativas en cuanto al género.

Respecto al manejo de estos casos que deben ser reconocidos rápidamente,¹³ es necesario evitar el fármaco causal y la posibilidad del uso de la prednisona en los casos de eritrodermia, SSJ y SHF. Algunos casos

de NET fueron tratados con prednisona y otros sólo con medidas generales; fallecieron pacientes de ambos grupos. El reducido número de pacientes no hace posible sacar conclusiones.

Conclusiones

1. 22.9% de los casos de farmacodermias fueron graves. De éstos, 5 tuvieron evolución fatal (2.2% del total).
2. Las principales formas clínicas observadas fueron la eritrodermia, el SSJ, la NET y el SHF.
3. Los principales grupos farmacológicos involucrados fueron los anticonvulsivantes, los analgésicos antiinflamatorios y los antibióticos; la carbamacepina, la difenilhidantoína, la dipirona, el diclofenaco, la penicilina y la vancomicina fueron las drogas más frecuentes.
4. Factores que podrían influir en la evolución de los casos, además de las formas clínicas, fueron la edad (más graves en los extremos de la vida), ciertas drogas como la carbamacepina, la difenilhidan-



Foto 2. NET. Compromiso de varias mucosas y cutáneo con ampollas. Fármaco: Difenilhidantoína.



Foto 3. Eritrodermia por carbamacepina.

toína y la dipirona; también, el compromiso de órganos internos. En 25% de estos casos graves se pudo comprobar compromiso de órganos internos, más frecuentemente del hígado; fue un factor importante de morbilidad.

REFERENCIAS

1. Arias T. *Glosario de medicamentos: desarrollo, evaluación y uso*. Washington: OPS; 1999
2. Comité de Medicamentos y Terapéutica. *Evaluación y manejo de la seguridad de los medicamentos*. Arlington: Management Sciences for Health; 2001, IV 1-IV 20
3. Blacker K, Stern R, Wintroub B. "Reacciones cutáneas medicamentosas". In: Fitzpatrick T, Eisen A, Wolff K, Freedberg I, Austen K (eds). *Dermatología en medicina general*. 4ª ed. Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires: 1997, 1860-1872
4. Sampaio S, Rivitti E. *Dermatología*. 1ª ed.: Artes Médicas; Sao Paulo 1998, 603-619
5. Baker H. "Reacciones medicamentosas". In: Rook A, Wilkinson D, Ebling F, Champion R, Burton J (eds). *Tratado de Dermatología*. 4ª ed. Doyma; Barcelona: 1989, 1353-1389
6. Bayol A, De la Vega M, Corchuelo C, Valsecia M, Malign L. *Farmacodermias en el Nordeste argentino*. Comunicaciones Científicas y Tecnológicas. Universidad Nacional del Nordeste; 2000, 16-19
7. Aldama A. *Farmacodermias. Frecuencia y características clínicas en el Servicio de Dermatología del Hospital Nacional*. Monografía. Universidad Nacional de Asunción, Asunción: 2003
8. Aldama A, Correa J, Mendoza G, Rivelli V. *Eritrodermia: Informe de 35 casos*. *Dermatología Rev Mex* 1998; 42 (6) 239-243
9. Rzany B, Correia O, Kelly J, Naldi L, Auquier A, Stern R. *For the study group of the international case-control study on severe cutaneous adverse reactions risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis during first weeks of antiepileptic therapy: A case-control study*. *Lancet* 1999; 353: 2190-2194
10. Fernández-Chico N, Bielsa Marsol I. *Síndrome de hipersensibilidad a fármacos*. *Piel* 2003; 18 (5): 252-258
11. Salazar JJ, León Quintero G, Cerda F, Arenas R. *Síndrome de hipersensibilidad a diamino-difenil-sulfona (DDS). Informe de un caso*. *Dermatología CMQ* 2005; 3 (S1): 217-220
12. Aldama A, Rivelli V, Gorostiaga G, Mendoza G. *Farmacodermias en niños*. *Pediatr Py* 2004; 31 (2): 112-116
13. Roujeau JC, Stern RS. *Severe adverse cutaneous reactions to drugs*. *N Engl J Med* 1994; 331: 1272-1285