

Diagnóstico diferencial de reacciones medicamentosas adversas

Dra. Lourdes Alonzo,* Dra. Larissa Dorina López Cepeda**

RESUMEN

Los medicamentos son capaces de ocasionar reacciones adversas aun a dosis normalmente usadas en el hombre, siendo las más frecuentes los exantemas por medicamentos. Los mecanismos desencadenantes pueden ser inmunológicos y no inmunológicos. Debemos también considerar las interacciones medicamentosas adversas en pacientes susceptibles. El diagnóstico es principalmente clínico y las manifestaciones son muy variables. Existe el apoyo con pruebas de laboratorio de exclusión y provocación, tanto *in vivo*, como *in vitro*, además de la histopatología que pese a no ser específica sí es orientadora de las dermatosis.

Palabras clave: Exantemas, medicamentos, pruebas diagnósticas.

ABSTRACT

Drugs can induce adverse reactions at normal dosis and skin eruptions are often cutaneous manifestations of drug-induced reactions. Secondary reactions can be immunological and no immunological, and can coexist with adverse drug interactions. Diagnostic must be clinical, and we can help us with laboratory, in vivo and in vitro, exclusion-induction test and histopathology, they can suggest which drug reaction can be implicated.

Key words: Skin eruptions, drugs, diagnostic tests.

En 1969 la OMS definió la reacción adversa a un fármaco como el "efecto que no es intencionado y que ocurre a las dosis normalmente usadas en el hombre, para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de sus enfermedades".¹

Nos enfocaremos a las farmacodermias que se definen como un grupo heterogéneo de dermatosis causados por el efecto nocivo de sustancias, incluyendo los medicamentos, que penetran en el organismo por diversas vías y que está determinado por factores como la edad, predisposición y vía de administración.²

Los mecanismos desencadenantes pueden ser inmunológicos y no inmunológicos:

1. Respuestas inmunológicas: tipo I o IgE dependientes (ej. urticaria); tipo II o citotóxica (ej. Púrpura trombocitopénica); tipo III o por complejos inmunes (ej. Vasculitis); tipo IV o mediadas por células (ej. Erupciones fijas) y los de autoinmunidad.

2. Mecanismos no inmunológicos: en los que se encuentran efecto farmacológico colateral, efecto parafarmacológico y exacerbación de una dermatosis preexistente. Además de otros mecanismos que incluyen las dosis excesivas, intolerancia, toxicidad acumulativa, reacción de Jarish-Herxheimer y reacción inmunitaria like.³

También existen las interacciones medicamentosas adversas (ADI) que son reacciones farmacológicas no deseadas ni esperadas, con la administración simultánea de 2 o más drogas con diferentes mecanismos de acción; se clasifican en farmacocinéticas (por alteraciones en la absorción, distribución, metabolismo o eliminación de algunos de los fármacos) y farmacodinámicas (por efectos farmacológicos o aditivos antagonistas).⁴

Consideremos que otros factores, afectan los mecanismos previamente referidos, dentro de los que se encuentran: reducción de la absorción a nivel gastrointestinal (alteraciones de pH, motilidad, formación de complejos o quelatos insolubles), inadecuada eliminación del medicamento (inadecuado vaciamiento gástrico, circulación enterohepática, alteraciones renales, estimulación o inhibición de enzimas hepáticas y tasa de me-

* Jefe del Servicio de Dermatosis Reaccionales, Centro Dermatológico Pascua (CDP).

** Residente de 2do año de Dermatología, CDP.

tabolización del fármaco), alteración en las concentraciones séricas de albúmina, lipoproteínas y transcortina y como parte de la acción de la propia droga.^{3,5}

Los pacientes más susceptibles tanto a toxicodermias como a ADI son: los jóvenes, uso de polifarmacia, disfunción renal o hepática, enfermos agudos e inestables y pacientes con SIDA.⁵

Los medicamentos que se encuentran con colorantes y otros aditivos son más sensibilizantes,² aunque se sabe que hay algunas que tienen mayor riesgo de interactuar o bien ocasionar daño y son: digital, warfarina, litio, ciclosporina A, teofilina, fenitoína, anticonceptivos orales, quinidina, prednisolona y metotrexate.³

La clasificación de efectos adversos más aceptada es la de Brown (1955) que los divide en:

1. Reacciones adversas previsibles que pueden ocurrir en sujetos normales y son: sobredosis, efectos colaterales, efectos secundarios o indirectos e interacciones entre drogas.
2. Reacciones adversas imprevisibles, que sólo ocurren en sujetos susceptibles, siendo: intolerancia, idiosincrasia y alergia o hipersensibilidad.
El diagnóstico es principalmente clínico y nos orienta su inicio brusco y su tendencia a la simetría y a la diseminación.² Ocasionalmente se encuentra compromiso general, encontrando eosinofilia, con cuenta > 1000/ μ L, adenopatías, artralgias o artritis, taquipnea, sibilancias e hipotensión arterial, además de trastornos digestivos, neurológicos y ocasionalmente hematológicos.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Debemos considerar tanto la expresión clínica de la farmacodermia, tiempo de aparición desde la administración del fármaco, dosis-niveles de fármaco, la historia clínica detallada de exposición a fármacos (incluyendo antecedentes alérgicos y medicamentos actualmente administrados), si hay mejoría después de la suspensión del fármaco y si se ha efectuado un intento de provocación de la farmacodermia con resultados similares. En algunos casos se aplica el BARDI o enfoque bayesiano de las reacciones adversas, que reúne datos clínicos y de laboratorio para determinar una probabilidad comprendida entre 0 (improbable) y 1 (certeza absoluta), no obstante dicho método es poco práctico.⁶

Al examen clínico nos orientan algunos signos y son:

1. Eritema con blanqueamiento, el cual puede o no estar sobreelevado. Ayuda a descartar un componente papular, la iluminación lateral de la dermatosis.

2. Color rojo vivo inicial, que se hace pardusco a medida que se resuelve.
3. Diascopia. Generalmente se observa púrpura en extremidades inferiores, la cual es mayor en pacientes anticoagulados o con alteraciones plaquetarias. El diagnóstico diferencial con vasculitis es el intenso eritema que se produce en las farmacodermias.
4. Distribución simétrica bilateral. La erupción suele iniciar en espalda, puede afectarse también abdomen y cara y extremidades en forma variable.
5. Fiebre, inducida por el fármaco.⁷
Las expresiones clínicas de las farmacodermias son muy variables, no obstante las más frecuentes y tempranas son los exantemas y de éstos los de tipo morbiliforme e escarlatiniforme.⁸

FARMACODERMIAS

- a) Exantemas. Incluyen erupciones morbiliformes (como con la suramina, con pápulas eritematosas en zonas fotoexpuestas)⁹ y urticarias.¹⁰ Los exantemas aparecen entre 1-2 semanas (y más frecuente entre 1-8 días) y las urticarias entre 1-24 h después de iniciado el tratamiento causante.¹¹
Los exantemas se caracterizan por pápulas en placas confluentes en tronco y extremidades, ejemplo de medicamentos que lo ocasionan son las penicilinas,¹² clotrimoxazol¹³ y compuestos con hierro.¹⁴
Otros como rash cutáneo se han reportado en ticlopidina,¹⁵ antiepilépticos¹⁶ (como parte de un síndrome de hipersensibilidad, con fiebre y que involucra órganos internos) y paracetamol.¹⁷ Los corticosteroides, así como drogas antiinflamatorias no esteroideas pueden relacionarse con exantemas.^{18,19}
- b) Eritema pigmentado fijo. Son reacciones consideradas fijas, caracterizadas por máculas o placas únicas o escasas, redondeadas, márgenes bien definidos, que aparecen en una localización específica, tras la exposición repetida a un fármaco, con hiperpigmentación posinflamatoria de lenta resolución. El principal ejemplo de éstas es el eritema pigmentado fijo o antipirínides de Brocq. La producen habitualmente las tetraciclinas, pirazonas, barbitúricos, anticonceptivos orales, AINES y fenofaleína.
- c) Fotosensibilidad. Se dividen en reacciones fotoalérgicas (sensibilización + radiación uv = reacciones ecematosas, con edema y vesículas) y fototóxicas (en cualquier individuo con suficiente fármaco y radiación). Se caracterizan por presentarse siempre en zonas fotoexpuestas y los medicamentos que más frecuentemente las producen son los AINES y las tetraciclinas.

- d) Cuadros liquenoides. El cuadro es básicamente indistinguible del liquen plano, sin embargo se ha propuesto como datos que auxilian al diagnóstico que la farmacodermia no afecta mucosas y la imagen histológica presenta numerosos eosinófilos. Lo ocasionan las sales de oro, captopril, tetraciclinas, furosemida, fenotiacinas y quinina.
- e) Acneiformes. Esteroides, vitaminas del grupo B, halogenados (compuestos en sedantes y expectorantes) y hormonas.
- f) Cuadros vesículo-ampollosos. Se caracterizan por ampollas tensas rodeadas por piel normal o ligeramente eritematosa, que contiene líquido claro o hemorrágico (eritema polimorfo, Stevens Johnson y necrólisis epidérmica tóxica).²⁰ Se deben a la combinación de la droga o su metabolito con la IgE de los mastocitos, liberando mediadores de la inflamación, los cuales contribuyen a la vasodilatación y aumento de la permeabilidad capilar. Puede presentarse también como urticaria (debido al fenómeno inmunológico mencionado, en dermis superficial) o como angioedema (afección en dermis profunda). Lo ocasionan frecuentemente los antiepilépticos y sulfonamidas,²⁰ y otros como antibióticos beta lactámicos, ALNES, barbitúricos, algunos diuréticos, quimioterápicos, D-penicilamina y captopril; las sales de oro ocasionan cuadros tipo pénfigo.²¹
- g) Porfirias por tetraciclinas, furosemida y naproxeno.
- h) Atrofias tipo lupus y con histología idéntica con tiacídicos, hidralacina, anticonvulsivantes, procainamida.
- i) Pigmentaciones y discromías. Como la ocasionada por la amiodarona (pigmentación azul-grisácea en áreas expuestas de la cara).
- j) Granulomas y eritema anular centrífugo like – con la ingesta de terbinafina.²²
- k) Exantema pustuloso generalizado agudo (AGEP). Aparece principalmente tras la administración de antibióticos o mercurio aunados a la presencia de enterovirus, en un lapso menor de 24 horas en la mitad de los casos. Recientemente se reportó con la administración de terbinafina²³ y antivirales inhibidores de proteasas,²⁴ cefaclor y acetazolamida.²⁵ Clínicamente es indistinguible de psoriasis pustulosa por la presencia de pústulas espongiformes subcórneas, intraepidérmicas, pero con edema en dermis superficial, vasculitis, presencia de eosinófilos y muerte de queratinocitos. Apparentemente se favorece en sujetos con antecedente psoriático.²⁶
- l) Eritema nudoso por anticonceptivos orales, tetraciclinas, penicilina e isotretinoína. Se observan lesiones

nodulares, bilaterales y suelen involucrar la cara anterior de las piernas.

- m) Vasculitis. Resultados de la formación de complejos inmunes de la droga y anticuerpos IgG, activando mediadores de la inflamación por acción del complemento, en pequeños vasos.
- n) Otros como: reacciones queratósicas, lesiones nodulares, estados ictiosiformes, lipodistrofias, pseudolentiginosis cutáneas, estomatitis erosivas y trastornos ungueales.

DIAGNÓSTICO AUXILIAR

Para el diagnóstico de las diversas reacciones por medicamentos, se realizan tras la remisión del cuadro agudo, pruebas de exclusión y provocación, dentro de las que se incluyen:

I. Test in vivo:

- 1. Pruebas de escarificación e intradermoreacción.
- 2. Pruebas del parche.
- 3. Pruebas de laboratorio, con hallazgos del tipo eosinofilia > 1000/ μ L, linfocitosis (con atipia) y alteraciones en las PFH.²⁷

II. Test in vitro – cuya complejidad se relaciona con el peso molecular de los fármacos, pues los de bajo peso (< 1.00), suelen actuar como haptenos y requieren de su unión con una proteína portadora que les da inmunogenicidad. Además se requiere de la identificación de los metabolitos.

- A. Identificación de anticuerpos específicos circulantes frente a ciertos determinantes antigénicos de la sustancia o sustancias responsables, mediante:
 - a) Dosificación de histamina.
 - b) RIA (radioinmunoanálisis).
 - c) RAST- se usa para patologías clínicas tipo I (IgE dependientes) y sólo se usa en la determinación de ciertos fármacos como penicilina, amoxicilina, insulina, pirazolonas, ácido acetilsalicílico y algunas hormonas como ACTH. No debe realizarse de inmediato posterior al cuadro por depleción transitoria de anticuerpos.
 - d) Hemaglutinación pasiva.
 - e) Inmunoaderencia.
 - f) MIF (inhibición de la migración de macrófagos) – consiste en extraer linfocitos del paciente, añadir el fármaco e incubarlos con macrófagos de cobayo.²⁸ Pone de manifies-

to las linfocinas liberadas por los linfocitos sensibilizados frente a un antígeno o mitógeno, las cuales inhiben la migración de linfocitos y macrófagos.

- g) MIT (inhibición de la migración leucocitaria).
- h) TTL (transformación linfoblástica) – se llama actualmente test de estimulación linfoblástica y evalúa la respuesta celular de los linfocitos frente a la estimulación por agentes kitógenos o alérgenos, que inducen su transformación en linfoblastos. Los fármacos activan linfocitos inmunocompetentes sensibilizados, por lo que la respuesta de transformación linfoblástica es menos. Se realiza cultivando linfocitos e incorporando timidina marcada con tritio, con evaluación de la radiactividad posterior a 12 h, mediante un contador de centelleo líquido. Así la tasa de radiactividad es directamente proporcional al grado de duplicación celular del cultivo y los resultados se expresan con el índice de estimulación, considerándose positivos iguales o superiores a 2-3. Sólo pueden evaluarse medicamentos hidrosolubles, no citotóxicos ni volátiles y con pH fisiológico en solución. Su fiabilidad es de 50-70%.
- i) TDBH (degranulación de basófilos) – tras la exposición de basófilos humanos sensibilizados a IgE específica del alérgeno, el basófilo se degranula, por lo que la valoración del test consiste en la medición del índice de degranulación y su interpretación es: 35% = paciente no sensibilizado; 36-49% = paciente ligeramente sensibilizado y 50% = paciente sensibilizado.
- j) TLH (liberación de histamina) – provocación in vitro de una reacción de hipersensibilidad, mediante incubación del fármaco, el basófilo y la IgE, obteniendo la liberación de histamina, la cual se mide con métodos fluorimétricos o radioisotópicos y se compara con la total. Un TLH es positivo si la histamina liberada es superior a 20-30%.^{1,2}

B. Histopatología, en la que se observan diversas alteraciones microscópicas y en general se caracterizan, las fijas, por una intensa incontinencia pigmentaria y las bulosas por edema exagerado en dermis papilar.²⁹

o aisladas células disqueratósicas, edema ligero en dermis papilar e infiltrado perivascular mixto y presencia de pequeñas vacuolas en la basal sin espongirosis en epidermis. En los cuadros urticarianos hay edema de dermis papilar y reticular, infiltrado de polimorfonucleares (PMN) neutrófilos y eosinófilos perivasculares y difusos. En estudios para la comparación de células de Langerhans en piel sana y con rash, muestra que hay dendritas más gruesas y cuerpo celular mayor, además de incrementar su número y procesar al hapteno intracelularmente (lo que sugiere una reacción tipo IV).

- 2. Reacciones fijas – degeneración hidrópica de la basal asociada a infiltrado mixto desde el plexo papilar hasta la basal epidérmica, con edema en dermis papilar y marcada incontinencia pigmentaria. Se hace diagnóstico diferencial con LEC y dermatitis cenicienta.
- 3. Reacciones bulosas – ampollas subepidérmicas producidas por edema dérmico exagerado, epidermis intacta o con cierta necrosis e infiltrado inflamatorio con abundantes PMN neutrófilos y algunos eosinófilos. La presencia del infiltrado sugiere que son reacciones mediadas por células T, principalmente CD8+ que posiblemente jueguen un papel crucial en la formación de la ampolla.^{30,31}
- 4. Reacciones liquenoides – infiltrado en banda que se extiende hasta la basal, con degeneración hidrópica de la basal intensa e incontinencia pigmentaria. El diagnóstico es posible por el tipo de infiltrado que es además perivascular en dermis reticular y constituido principalmente por linfocitos, células plasmáticas y algunos PMN neutrófilos y eosinófilos. Algunos autores describen paraqueratosis focal.
- 5. Reacciones de fotosensibilidad – infiltrado linfocitario perivascular con escasos PMN neutrófilos, edema leve en dermis papilar y células de “quemadura solar” en epidermis (glóbulos eosinofílicos homogéneos en capas altas del estrato de Malpighi). Si hay eccema se observan vesículas espongióticas, exocitosis de linfocitos en epidermis e infiltrado inflamatorio perivascular de linfocitos, PMN neutrófilos y eosinófilos en número elevado en dermis superficial y profunda. Pueden existir también en algunos casos depósitos de pigmento marrón-amarillento en el citoplasma de los macrófagos dérmicos perivasculares (tiñe con sudan negro para lipofucsina y tinciones para melanina).³²

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

- 1. Reacciones exantemáticas - focos de degeneración hidrópica de la basal, sin necrosis de queratinocitos

Básicamente se hace con exantema viral y eritema tóxico, ya que en el primero suele haber fiebre, faringitis,

signos meníngeos, linfocitos atípicos y pruebas de función hepática alteradas y en el eritema tóxico se encuentra: estado mental alterado, presión arterial alterada, edema/descamación de zonas acrales, compromiso de mucosas, leucocitosis periférica y cultivos positivos, además de radiografías características.⁷

TRATAMIENTO

Para el tratamiento se han usado:

- Suspensión del fármaco sospechoso.
- Eliminar todos los medicamentos no indispensables y reincorporación paulatina de los mismos.
- Uso de sintomáticos: antihistamínicos, principalmente H₁ y en pocas ocasiones con la combinación de H₂.
- Tratamiento tópico: secantes, en lesiones ampollosas o pastas inertes en las escamosas.
- Manejo del gran quemado en necrólisis epidérmica tóxica.
- Advertir que las erupciones tienden a empeorar antes que mejorar y que el tiempo promedio de resolución es de 2 semanas.
- Es muy discutido el tratamiento con esteroides sistémicos (prednisona 60-100 mg/d hasta el control y con reducción progresiva).
- N-acetilcisteína para síndromes de hipersensibilidad y necrólisis epidérmica tóxica.
- Ciclofosfamida (300 mg/d) y glucocorticoides para reacciones bulosas severas.²⁶
- Informar al paciente sobre las implicaciones de la reacción por fármacos.^{6,7}

BIBLIOGRAFÍA

1. Malet A, Casajuna I, Huguet J. Estudios inmunológicos in vitro en las toxicodermias. *Piel* 1992; 7: 36-38.
2. Arenas. *Dermatología, atlas, diagnóstico y tratamiento*. Mc Graw-Hill-Interamericana 2ª ed. 1996: 49-53.
3. Carapeto F. Estrategia para el diagnóstico de las toxicodermias. *Piel* 1997;12:443-46.
4. Puig L. Interacciones medicamentosas en dermatología. *Piel* 1994; 9: 468-76.
5. Assier H, Bastuji-Garin S, Revuz J et al. Erythema multiforme with mucous membrane involvement and Stevens-Johnson Syndrome are clinically different disorders with distinct causes. *Arch Dermatol* 1995; 131: 539-543.
6. Neil H. Diagnóstico de reacciones cutáneas adversas a fármacos. *Arch Dermatol* 1992; 1(2): 72-76.
7. Hensin Tsao, Allen R. Cómo descartar una erupción de causa medicamentosa. *Review of Dermatology* 1996; 3: 3-6.
8. Allen P, Kaplan MD. Drug -induced skin disease. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 74: 573-79.
9. Lowitt M, Eisenberg M, Sina B et al. Cutaneous eruptions from suramin, a clinical and histopatologic study of 60 patients. *Arch Dermatol* 1995; 131: 1147-1153.
10. Gruppo Italiano Studi Epidemiologici in Dermatologia. Cutaneous reactions to alimentary tract medications: results of a seven-year surveillance program and review of the literature. *Dermatology* 1996; 193: 11-16.
11. Hunziker T, Kunzi UP, Braunschweig S et al. Comprehensive hospital drug monitoring (CHDM): adverse skin reactions, a 20-year survey. *Allergy* 1997; 52(4): 388-393.
12. Minguez Ma, Zapatero L, Caloto M et al. A study of allergy to penicillin antibiotics in 1995 in the child allergy department of the Gregorio Marañón University hospital. *Allergol Immunopatol* 1998; 26(2): 43-6.
13. Schopf E. Skin reactions to co-trimoxazole. *Infection* 1987; 15: S254-8.
14. Hoigne R, Breyman C, Kunzi UP et al. Parenteral iron therapy: problems and possible solutions. *Schweiz Med Wochenschr* 1998; 128(14): 528-35.
15. Whetsel TR, Bell DM. Rash in patients receiving ticlopidine after intracoronary stent placement. *Pharmacotherapy* 1999; 19(2): 228-31.
16. Schlienger RG, Shear NH. Antiepileptic drug hypersensitivity syndrome. *Epilepsia* 1998; 39(7): S3-7.
17. Gomez MM, Fernández MC, Domínguez LA et al. Fixed exanthema due to paracetamol. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1996; 6(2): 131-2.
18. Dascalu DI, Kletter Y, Baratz M et al. Langerhan's cell distribution in drug eruption. *Acta Derm Venereol* 1992; 72: 175-177.
19. Gruppo Italiano Studi Epidemiologici in dermatologia. Cutaneous reactions to analgesic-antipyretics and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Analysis of reports to the spontaneous reporting system of the Gruppo Italiano Studi Epidemiologici in Dermatologia. *Dermatology* 1993; 186(3): 164-9.
20. Cork. Drug induced hypersensitivity syndrome and toxic epidermal necrolysis. Treatment with N-acetylcysteine. *Br J Dermatol* 1997; 136: 645-6.
21. Bonnetblanc JM. Cutaneous reactions to gold salts. *Presse Med* 1996; 25(32): 1555-8.
22. Wach MD. Severe erythema anulare centrifugum-like psoriatic drug eruption induced by terbinafine. *Arch Dermatol* 1995; 131: 960-1.
23. Condon CA, Downs AMR, Archer CB. Terbinafine induced acute generalized exanthematous pustulosis. *Br J Dermatol* 1995; 131: 960-1.
24. Aquilina C, Viraben R, Roueire A. Acute generalized exanthematous pustulosis: a cutaneous adverse effect due to prophylactic antiviral therapy with protease inhibitor. *Arch Int Med* 1998; 158(19): 2160-1.
25. Ogoshi M, Yamada Y, Tani M. Acute generalized exanthematous pustulosis induced by cefaclor and acetazolamide. *Dermatology* 1992; 184(2): 142-4.
26. Roujeau JC, Bioulac-Sage P, Bourseau C et al. Acute generalized exanthematous pustulosis. Analysis of 63 cases. *Arch Dermatol* 1991; 127: 1333-38.

27. Freedberg I, Eisen A, Wolff K et al. Fitzpatrick's. Dermatology in general medicine. Mc Graw-Hill 1999. 5ª ed. 1633-1642.
28. Halevy S, Grunwald MH, Sandbank M, Buimovici B et al. Macrophage migration inhibitor factor (MIF) in drug eruption. Arch Dermatol 1990; 126: 48-51.
29. Sánchez RL. Patrones histopatológicos de las reacciones por fármacos. Piel 1993; 8: 38-43.
30. Hertl M, Bohlen H, Jugert F et al. Predominance of epidermal CD8+ lymphocytes in bullous cutaneous reactions caused by β -lactam antibiotics. J Invest Dermatol 1993;101:794-799.
31. Harman. Severe bullous drug reactions treated with cyclophosphamide. Br J Dermatol 1998; 139: 1111-1137.
32. Andersen WK, Feingold DS. Adverse drug interactions clinically important for the dermatologist. Arch Dermatol 1995; 131: 468-473.