

Eritrodermia tóxica e insuficiencia cutánea aguda secundaria a carbamazepina en paciente con epilepsia con mal control de crisis.

Daisy Pezoa, Juan Pezoa, Javier Arellano, Yessenia Orellana, Diego Barros.

E-mail: mariadaisy7@hotmail.com

Resumen

Mujer de 17 años con antecedentes de epilepsia de difícil manejo, consulta por cuadro de lesiones cutáneas eritematosas descamativas de tipo pruriginoso que abarcaban un gran porcentaje de la superficie corporal, que aparecieron tras el inicio de carbamazepina. Esta reacción sigue aumentando durante las primeras 48 horas a pesar de la suspensión del fármaco y la administración del tratamiento, la paciente durante su evolución presenta fiebre persistente, deshidratación, hipernatremia, alteraciones de las pruebas hepáticas y una infección urinaria asociada. Se traslada a unidad de mayor complejidad y se inicia tratamiento sintomático. Evoluciona favorablemente recuperando estabilidad hemodinámica y con regresión de las lesiones cutáneas casi en su totalidad al momento del alta médica, con antecedentes de hipersensibilidad a carbamazepina.

Palabras claves: Eritematosas, Descamativas, Hipernatremia.

Abstract

A 17-year-old female, with history of refractory epilepsy, who consulted for widespread descamative, erythematous, pruritic cutaneous eruption, after the onset of treatment with carbamazepine. This reaction continue increasing within the first 48 hours, regarding suspension of the drug and onset of the treatment, evolving with persistent fever, dehydration, hypernatremia, hepatic test abnormalities and concomitant urinary tract infection. Patient was transferred to the intensive treatment unit and initiate symptomatic treatment. With favorable evolution improving haemodynamic stability and almost complete regression of cutaneous lesions at the moment of discharge, with diagnosis of carbamazepine hypersensitivity.

Keywords: Erythematous, descamative, hypernatremia.

Introducción

La piel es el órgano más accesible y las manifestaciones cutáneas por efectos adversos de medicamentos, son frecuente y universalmente mencionadas; representan alrededor de un 20% en los informes de accidentes medicamentosos en general y aproximadamente un 14% de las reacciones adversas por fármacos en pacientes hospitalizados.^{1,2}

Las reacciones a los fármacos varían desde una simple erupción hasta cuadros poco frecuentes y muy floridos con lesiones multiformes, algunos incluso con riesgo serio para la vida. Pueden estar limitadas sólo a la piel, presentándose como simples exantemas morbiliformes o urticarias, o pueden ser parte de una reacción sistémica de mayor trascendencia, como un choque anafiláctico, eritrodermias, vasculitis o el Síndrome de hipersensibilidad a fármacos o Necrólisis epidérmica tóxica (NET).^{2,4}

Las toxicodermias son una complicación frecuente e importante en la práctica médica, de ahí la importancia del clínico en realizar un diagnóstico precoz. El dermatólogo es quien mejor puede definir el patrón clínico en muchos casos y colaborar en la identificación del agente causal, sin embargo en la práctica clínica nacional ésta no se conseguirá con la prontitud deseada.^{4,5} Las toxicodermias son dermatosis que pueden afectar la piel, las mucosas y/o los anejos. Están causadas por el efecto nocivo de diversas sustancias, generalmente medicamentos.⁵⁻⁷

Se define la eritrodermia como una enfermedad inflamatoria de la piel que afecta a más del 90% de la superficie corporal. Es un patrón de reacción de la piel que puede aparecer de inicio o como complicación de muchas enfermedades cutáneas.⁸ La eritrodermia medicamentosa se caracteriza por eritema y descamación, asociados en ocasiones a vesículas y exudación, lo que compromete a la casi totalidad de la superficie corporal. Cuando la descamación es fina se le llama «dermatitis exfoliativa».⁹

Las toxicodermias se diagnostican fundamentalmente por criterios clínicos. No es tarea fácil, ya que pueden imitar cualquier dermatosis y cualquier fármaco puede causarlas. Para imputar a un fármaco concreto la responsabilidad etiológica, sobre todo en casos polimedicados, nos basamos en los siguientes parámetros: ausencia de explicaciones etiológicas alternativas, reacción previamente comunicada en la literatura, intervalo adecuado (la mayoría de toxicodermias, excepto las reacciones urticariformes de tipo I, aparecen al cabo de 1-3 semanas de introducir la medicación, excepto cuando ha habido una sensibilización previa, en cuyo caso aparecen en menos de 24-48 horas), mejoría rápida con la retirada de la medicación, recidiva al reintroducir el fármaco, y/o niveles tóxicos del fármaco en plasma.^{10, 11} El estudio anatomopatológico de las lesiones cutáneas puede orientar en algunos casos hacia su origen farmacológico, pero no nos informa del medicamento responsable.³

La carbamazepina es un anticonvulsivante cuya principal efecto es su acción sobre el “efecto *kindling*” (de actividad propagada) de la amígdala. El bloqueo de los canales de sodio y la reducción de la liberación de glutamato producirían la estabilización de la membrana neuronal, responsable de su acción antiepiléptica. La explicación de los mecanismos de acción por el aumento del GABA, por la disminución de la somatostatina como efecto anticonvulsivante, por las acciones agonistas sobre la vasopresina y por la capacidad de inhibir, las descargas epilépticas provocadas por estimulación eléctrica en el sistema límbico de animales, es aún insuficiente. Los mecanismos de tipo GABA-agonista no serían responsables de los efectos anticonvulsivos ni antidepressivos. Posee una gran variedad de efectos secundarios su incidencia varía entre el 33-50%, en su mayor parte son moderadas, relacionadas con la dosis y reversibles. En la mayor parte de los casos, los efectos adversos son una prolongación de la acción farmacológica y afectan principalmente al sistema nervioso central y los más graves al sistema hematopoyético. El riesgo de desarrollar agranulocitosis y anemia aplásica es de 5 a 8 veces mayor en estos pacientes que en la población en general (6 y 8 pacientes por 1 millón de tratamientos por año, respectivamente). Los efectos adversos más característicos son: mareos, vértigos, cefalea, visión borrosa, náuseas y vómitos, pero si se inicia la terapia con dosis bajas, la frecuencia disminuye, y sólo ocasionalmente leucopenia, agranulocitosis, eosinofilia, leucocitosis, trombocitopenia,

pancitopenia, hepatitis, ictericia colestática, ictericia hepatocelular, retención urinaria, impotencia, proteinuria, glucosuria, fatiga, alucinaciones, disfasia, neuropatía periférica, parestesia, tinnitus, diplopia, nistagmo.

A continuación presentaremos un caso clínico de Eritrodermia tóxica con el fin de exponer a los profesionales médicos una presentación clínica poco usual de reacciones adversas a medicamentos que evoluciona tórpidamente con una Insuficiencia Cutánea Aguda (ICA), pero que finalmente alcanza la mejoría, con el objetivo de optimizar la identificación clínica y establecer así un diagnóstico diferencial más acabado.

Caso Clínico

Se recibe en el Servicio de Urgencia del Hospital Barros Luco Trudeau a paciente femenina de 17 años de edad con antecedentes de epilepsia de difícil manejo en control periódico con el Servicio de Neurología, paciente usaba como terapia anticonvulsivante en forma crónica fenitoína y ácido valproico, presentando aún un episodio convulsivo por mes, se había intentado en múltiples ocasiones combinaciones de anticonvulsivantes con por lo menos 3 esquemas terapéuticos de prueba fracasados, y la paciente había iniciado hace aproximadamente 20 días un nuevo esquema con carbamazepina sola en múltiples dosis diarias que habían ido en incremento en relación a sus dosis. También se pesquiza el dato que se había consultado por reacción cutánea pruriginosa hace 10 días en donde no se observaban lesiones dérmicas de relevancia.

En esta oportunidad paciente epiléptica y con sobrepeso consulta por presentar hace 48 horas múltiples lesiones dérmicas eritematosas y pruriginosas, con importante componente descamativo perioral, con fotosensibilidad positiva (ver Figura 1-4), con la misma lesión cutánea en todo el cuerpo sin presentar otra morfología, sin vesículas ni pápulas, se observaban lesiones eritematosas en cara, cuello, tórax, dorso, abdomen y extremidades inferiores con igual distribución, con induración de mucosas y lecho ungueal, las que si se describían con extrema sequedad, se encuentran múltiples adenopatías cervicales bilaterales sin signos inflamatorios locales.

Después de una acuciosa anamnesis y examen físico se llega a la sospecha clínica que las lesiones son



Figura 1: Se observan lesiones descamativas perioral.



Figura 4: Acercamiento a lesiones del muslo izquierdo.



Figura 2: Se evidencian las lesiones eritematosas generalizadas en ambas piernas

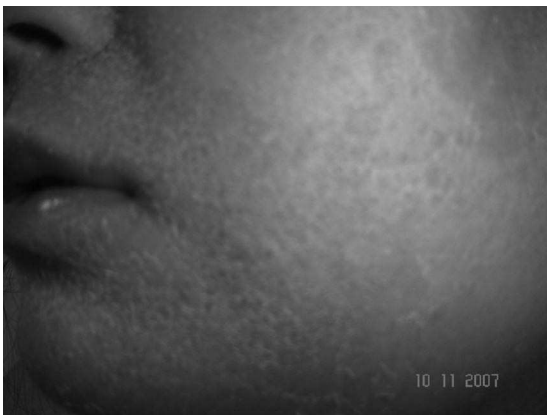


Figura 3: Vista Lateral izquierda de la cara.

producidas por el cambio de terapia anticonvulsivante a carbamazepina, la cual es inmediatamente suspendida según el tratamiento indicado.

Evolución clínica

Durante el primer día de hospitalización en el Servicio de Urgencia la paciente se mantuvo con presiones arteriales dentro de los límites normales pero con temperaturas elevadas hasta 40° C, refería además la paciente quien nunca presentó grado alguno de compromiso del sensorio importante polidipsia y fotofobia, sus lesiones cutáneas no progresaron ni involucraron tampoco, no se observó sobreinfección en ellas, presentó en el segundo día de hospitalización un episodio convulsivo aislado; el tratamiento estuvo dirigido a los medicamentos antipiréticos, a aportar abundante hidratación vía endovenosa y oral y al control de los parámetros de las funciones renales, hepáticas, respiratorias, hidroelectrolíticas (Tabla 1) y en busca de algún foco infeccioso como epifenómeno.

De los exámenes podemos decir que nunca presentó alteraciones del equilibrio ácido-base, pero sí se observó hipernatremia inicial en aumento, y un deterioro (en los primeros 3 días) de su función hepática y renal, la que revirtió luego del 6to día, además de intensa deshidratación y fiebre persistente al tratamiento, se determina entonces una Insuficiencia Cutánea Aguda en donde aumentaban las características descamativas.

Tabla 1.
Evolución exámenes de laboratorio

Parámetro	1 ^{er} Día	2 ^{do} Día	3 ^{er} Día
Urea	36	64	78
Nitrógeno ureico	12	30	56
Creatinina	0,9	1,4	1,9
GGT	52	368	950
GOT	46	46	48
GPT	100	110	258
T. Protrombina	60%	40%	36%
Bilirrubina Total	1,2	3,5	3,8
Bilirrubina Directa	0,6	1,2	1,2
Na	146	153	160

La paciente evolucionó tórpidamente los primeros tres días con leve ictericia clínica, sin ningún tipo de sangrado, sin gran regresión de su fiebre y con la pesquisa de un sedimento urinario inflamatorio con abundante cantidad de bacterias (*Escherichia coli* según cultivo) el cual fue tratado con Ceftriaxona 1 gr ev cada 12 horas, se agregó a la terapia hidratación abundante en cantidades crecientes llegando incluso al triple de sus requerimientos basales, ya que la paciente se mantenía muy deshidratada, además de medidas físicas para la fiebre, y la corrección de la hipernatremia con soluciones hipotónicas (que requerían aviso previo y preparación por la farmacia del hospital). Según disponibilidad y requerimiento se trasladó a la paciente desde el Servicio de Medicina a la Unidad de Terapia Intensiva.

Recolección de datos

Previo recolección de datos clínicos y la obtención de fotografías se le pidió la autorización por consentimiento informado a la paciente y a sus padres (menor de edad) en donde se compromete la confidencialidad de la identidad de la paciente y la utilización de los datos sólo con propósitos académicos y científicos.

Tratamiento

Con la sospecha clínica de ser la carbamazepina el medicamento que gatilló la toxicodermia, la primera medida adoptada fue la suspensión del medicamento (no se pudo medir niveles plasmáticos de carbamazepina), la mantención de la hidratación con soluciones hipotónicas y cristaloides, el tratamiento de la fiebre con antipiréticos en altas dosis, la monitorización de la función renal, hepática, respiratoria. En la UTI

se agregó corticoterapia endovenosa la que luego del tercer día se pasó a vía oral. Actualmente la paciente fue dada de alta con indemnidad de las funciones hepática, renal, con normonatremia y sin hiperbilirrubinemia, presentando casi un 95% de regresión de sus lesiones cutáneas, sin haber presentado más que un episodio convulsivo durante su hospitalización (a pesar de la suspensión de la terapia) y con un control negativo de su sedimento urinario, deberá sin embargo seguir en control en CDT de Neurología y Dermatología.

Bibliografía

1. Bonnetblanc JM. Réactions cutanées aux médicaments chez l'enfant. *Ann Dermatol Venerol* 1997; 124: 339-345.
2. Daoud MS, Schanbacher CF, Dicken CH. Recognizing cutaneous drug eruptions. Reaction patterns provide clues to causes. *Postgrad Med* 1998; 104: 101-115.
3. D. García Fernández, S. Bel Pla, V. García-Patos Briones. Toxicodermias: pronóstico y tratamiento (II). *JANO* (en prensa).
4. Leaute-Labreze C, Lamireau T, Chawki D, Malleville J, Taieb A. Diagnosis, classification, and management of erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome. *Arch Dis Child* 2000; 83: 347-352.
5. Ratón JA, Díaz JL. Utilidad de las pruebas epicutáneas en el diagnóstico de las toxicodermias. *Piel* 2001; 16: 57-59.
6. S. Bel Pla, D. García Fernández, V. García-Patos Briones. Toxicodermias: etiología, patogenia y patrones clínicos (I). *JANO* 2001; 61: 35-41.
7. Fernández Herrera J y Requena Caballero L: *Erupciones Cutáneas Medicamentosas*. Ed. Signament S.L., 2003.
8. Shear N, Knowles Sullivan J, Shapiro L: *Reacciones cutáneas a fármacos*. En Fitzpatrick: *Dermatología en Medicina General*, Ed. Panamericana, 2005, cap. 138, 1496-1527.
9. Fernández Bussy, RA y Porta Guardia, CA: 34. *Farmacodermias en Enfermedades de la Piel: bases para su atención primaria*. 3^a ed. UNR Editora, Rosario, 2006.
10. Hoeger PH, Harper JI. Neonatal erythroderma: differential diagnosis and management of the «red baby». *Arch Dis Child* 1998; 79: 186-191.
11. Larrègue M. Les érythrodermies néonatales: évolution conceptuelle sur cent ans: de 1889 à 1989. *Ann Dermatol Venerol* 1989; 116: 931-940.