

Reacciones adversas cutáneas graves a medicamentos

Ana María Montero Hernández¹, José María Gutiérrez Urbón²

^{1,2}Farmacéutica/o de Hospital

¹Servicio de Farmacia. Xerencia Xestión Integrada de Ferrol. A Coruña. España

²Servicio de Farmacia. Xerencia Xestión Integrada de A Coruña. España

e-mail: Ana.Maria.Montero.Hernandez@sergas.es

Presentación clínica, epidemiología y mortalidad

Las reacciones adversas cutáneas a medicamentos representan una variedad de condiciones clínicas que varían desde una reacción exantemática leve hasta entidades que comprometen la vida del paciente.

Las reacciones adversas cutáneas graves, que denominaremos SCARs por las siglas en inglés de *Severe Cutaneous Adverse drugs Reactions*, son enfermedades muy poco frecuentes que pueden ocurrir a cualquier edad y ser potencialmente mortales. El espectro de las SCARs incluye la pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG), el síndrome de sensibilidad

a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) y el complejo formado por el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la necrosis epidérmica tóxica (NET).

La PEAG se caracteriza por el desarrollo agudo de una erupción pustulosa asociada a eritema generalizado y acompañado de fiebre y leucocitosis que afecta más a adultos que a niños. Se estima que afecta a menos de 10 personas por cada millón de habitantes y año, con una tasa de mortalidad registrada del 4% aunque probablemente sea menor.

El DRESS es una toxicodermia grave que cursa con erupción cutánea generalizada con fiebre, adenopatías, alteraciones hematológicas

(eosinofilia y linfocitosis) y afectación visceral (hígado, riñones, pulmones). La incidencia de DRESS es difícil de estimar debido a la variabilidad de las presentaciones y a la falta de criterios para establecer su diagnóstico, aunque en pacientes con hipersensibilidad a fenitoína, carbamazepina o fenobarbital se estima que podría encontrarse entre 1:5.000 a 1:10.000 pacientes expuestos. La mortalidad se estima en un 10% aunque los últimos datos apuntan a una tasa de mortalidad menor.

El SSJ y la NET se manifiestan inicialmente como un exantema con máculas eritemato-purpúricas que progresivamente va derivando en ampollas, desprendimiento de piel y afectación de las mucosas. Se consideran variantes de gravedad de una misma entidad clínica, diferenciando solamente en el porcentaje de superficie corporal afectada. Cuando afecta a menos del 10% de la superficie corporal se clasifica como SSJ, si es mayor del 30% como NET y entre ambos se denomina como síndrome superpuesto SSJ/NET. La incidencia de la NET y del SSJ se estima entre 1 y 3 casos por millón de habitantes y año respectivamente. La mortalidad oscila entre el 12%, 29% y el 46% para el SSJ, el SSJ/NET superpuesto y la NET respectivamente. La incidencia de SSJ y NET

es aproximadamente 100 veces superior entre personas infectadas por VIH que en la población general.

Patogenia

Estas reacciones forman parte de las reacciones de hipersensibilidad tipo IV o reacciones de hipersensibilidad no inmediata mediada por linfocitos T. Se denominan así ya que, para que ocurra la reacción, es necesaria la sensibilización previa y la existencia de una memoria inmunológica. Estas reacciones se han clasificado en cuatro subgrupos en función del mecanismo inmunológico por el cual se produce la reacción: tipo IVa, tipo IVb (DRESS), tipo IVc (SSJ/NET), tipo IVd (PEAG). Estos mecanismos inmunológicos difieren en el patrón de citoquinas y la participación de otras poblaciones celulares y son los responsables de la muerte de las células epidérmicas. En concreto, el DRESS se desarrolla con un patrón de citoquinas Th2 y la participación de eosinófilos. Por otro lado, SSJ/NET se caracteriza por un predominio de linfocitos citotóxicos y la PEAG por una sobreproducción de IL-8 y neutrofilia.

Etiología

Los medicamentos son el agente causante de

aproximadamente el 90% de las PEAG. Los más frecuentemente asociados son antibióticos, incluidos betalactámicos, macrólidos, sulfamidas y quinolonas, antifúngicos como nistatina y terbinafina, hidroxiclороquina, diltiazem, alopurinol, AINEs, inhibidores de proteasa y omeprazol pero se ha documentado un amplio listado de otros medicamentos. El tiempo de exposición generalmente es inferior a 15 días, aunque se ha observado para antibióticos una mediana de tiempo de 1 día y para otros medicamentos de 11 días.

Se ha determinado que aproximadamente el 80% de los casos de DRESS son muy probablemente reacciones adversas a medicamentos. Los más frecuentemente implicados han sido antibióticos, especialmente vancomicina y minociclina y, en menor medida, nevirapina, mexoletina y abacabir, aunque las reacciones de hipersensibilidad a nevirapina y abacabir tienen ciertos síntomas diferentes a la presentación clásica del DRESS.

El complejo SSJ/NET ha sido relacionado con más 200 fármacos, siendo los más frecuentemente involucrados anticonvulsivos (lamotrigina, fenitoina, carbamazepina, fenobarbital), alopurinol, AINEs y antibióticos (aminopenicilinas, cefalosporinas, quinolonas, te-

traciclinas y sulfamidas). Sin embargo el 2% de los pacientes no recibieron ningún medicamento previo a la reacción, y hasta en el 13% de los casos la causalidad fue definida como improbable o muy improbable. Los casos idiópáticos de SSJ/NET son más comunes en niños, y solo un pequeño porcentaje de éstos pueden ser atribuibles a infecciones por herpes simplex o *Mycoplasma pneumoniae*.

Identificación del medicamento causante

La retirada del medicamento sospechoso es la piedra angular del tratamiento de las SCARs y por lo tanto un requisito urgente para mejorar el pronóstico inmediato. Una identificación adecuada del fármaco responsable de la enfermedad es esencial.

Se han propuesto varios métodos para evaluar la relación causal entre un efecto adverso y el medicamento sospechoso. La mayoría de ellos se encuadran dentro de estas 3 categorías: a) el juicio de un experto clínico, b) enfoques bayesianos, c) algoritmos.

El juicio clínico es el primer paso obligatorio, ampliamente utilizado en la práctica diaria. Sin embargo, la decisión del experto presenta dificultades, como la subjetividad y la falta de estandarización. Los enfoques bayesianos

requieren mucha más información de la que suele estar disponible y, por lo tanto, tienen limitaciones obvias para su aplicación rutinaria en la práctica diaria. Los algoritmos son mucho más fáciles de aplicar y son el método preferido. La mayoría combina cinco criterios: secuencia temporal, mejoría tras la retirada, empeoramiento tras la re-exposición, informes de notificación previos y la existencia o no de otras alternativas potencialmente causales. Cuando se los compara con el juicio clínico, los algoritmos de causalidad representan los niveles más altos de concordancia observada: alta sensibilidad (93%) y valor predictivo positivo (89%), pero baja especificidad (7%) y valor predictivo negativo (31%).

Al evaluar los fármacos implicados en las SCARs, es importante tener en cuenta las diferencias sustanciales en los períodos de inducción/latencia en estas enfermedades.

Un diagnóstico precoz y preciso y una anamnesis completa son cruciales para identificar el medicamento responsable. En algunos casos de DRESS, se producen sensibilizaciones a fármacos que se introducen durante el curso de la enfermedad. El grupo de estudio RegiSCAR ha diseñado y validado un algoritmo específico (ALDEN) para evaluar la implicación de me-

dicamentos en casos de SSJ/TEN.

Manejo y tratamiento

Hay tres aspectos claves del manejo: 1) la retirada precoz de todos los medicamentos sospechosos, 2) medidas de soporte con monitorización de función hepática y renal, hemograma y bioquímica periódicas y traslado a una unidad especializada en los casos más graves y 3) tratamiento farmacológico.

La PEAG es una enfermedad autolimitante con un pronóstico favorable. Los pacientes graves generalmente requieren hospitalización, con fluidoterapia y soporte nutricional. Para el alivio sintomático del prurito y la inflamación de la piel, se usan corticosteroides tópicos. En la fase pustular, se pueden usar soluciones antisépticas para la prevención de la sobreinfección bacteriana. En la fase de descamación, los emolientes son útiles para restaurar la función barrera de la piel.

En los casos de DRESS, los recuentos sanguíneos secuenciales pueden ser necesarios porque los síntomas y los signos pueden aparecer de forma progresiva. Se debe evitar la introducción de nuevos medicamentos, durante el transcurso de DRESS y en pacientes en quienes existe sospecha debido al riesgo de sen-

sibilizaciones a múltiples medicamentos. Los esteroides tópicos son una mejor opción en el tratamiento de los casos leves porque los esteroides sistémicos se han asociado a un aumento de las infecciones, la reactivación del virus del herpes y las recaídas. Para los casos más graves, existe un consenso sobre el tratamiento con corticoides sistémicos. No se ha establecido la dosis óptima y la duración del tratamiento. La dosis inicial se mantiene hasta que comienza la remisión y luego se reduce progresivamente. Los agentes antivirales pueden ser útiles para casos de reactivación viral bien documentada que conducen a complicaciones graves.

El tratamiento de soporte del paciente con SSJ/NET en una unidad especializada, con personal de enfermería experimentado mejora la supervivencia. El cuidado incluye termorregulación, protección de las vías respiratorias, mantenimiento del balance hidroelectrolítico, soporte nutricional, control del dolor, profilaxis tromboembólica y control de la infección. La evaluación oftalmológica es necesaria dentro de las primeras 24 h.

Se han utilizado varias terapias inmunosupresoras o inmunomoduladoras en la práctica clínica, que incluyen corticoides sistémicos, in-

munoglobulinas, ciclosporina, plasmaféresis, factores de crecimiento de colonias de granulocitos y macrófagos, N-acetilcisteína, ciclofosfamida y terapias con factor de necrosis tumoral, sin embargo, ninguno ha sido estudiado en ensayos clínicos aleatorizados.

Confirmación de causalidad

La confirmación del fármaco implicado en el cuadro a menudo es problemática porque la re-exposición no es factible. Las pruebas *in vivo* e *in vitro* se utilizan actualmente tras la resolución de la enfermedad.

Con respecto a las pruebas *in vivo*, las pruebas epicutáneas (DPT) con parches de medicamentos pueden ser útiles porque implican solo una re-exposición moderada de los pacientes a los fármacos ofensivos. Los corticoides sistémicos deben interrumpirse al menos 1 mes antes de la prueba, y los corticoides tópicos no deben aplicarse durante la semana previa a la prueba. Los DPT tienen una buena especificidad pero la sensibilidad es del orden del 50%. Las pruebas intradérmicas (IDT) también pueden ser útiles si se obtiene un resultado negativo con el DPT y hay disponible una forma inyectable adecuada. La sensibilidad a DPT e IDT parece depender del medicamento involucrado.

y de la reacción adversa. Las IDT parecen ser más sensibles que los DPT, pero menos específicas. Debido a que la sensibilidad de ambos procedimientos no es óptima, existe el riesgo de provocar una reacción adversa incluso en pacientes con resultados negativos en ambas pruebas cutáneas.

Las pruebas *in vitro* tienen la ventaja de ser absolutamente seguras y son útiles para el análisis de la reactividad cruzada. Un resultado positivo refleja la sensibilización específica del paciente al fármaco de prueba, que es un factor de riesgo pero no prueba la causalidad; sin embargo, puede respaldar el diagnóstico y también puede identificar al agente responsable si el paciente tomó varios medicamentos. El test de Transformación Linfocitaria (TTL) es la más utilizada, sin embargo no está exenta de controversia sobre la especificidad y sensibilidad. En el estudio con mayor muestra de pacientes incluidos se obtuvo un 78% de sensibilidad y un 85% de especificidad. Los resultados pueden depender del medicamento y la entidad clínica. La falta de una prueba de diagnóstico estándar de referencia, junto con la escasez de estudios a gran escala, impide una determinación precisa en las SCARs.

En PEAG y DRESS, la mayor parte de la infor-

mación proviene de pequeños estudios. En un análisis de 41 casos en España de DRESS, se registró un 74% de sensibilidad y un 78% de especificidad de TTL. Para el SSJ/NET la sensibilidad del TTL es más baja. Algunos autores sugieren que el rendimiento de la prueba durante la fase aguda en SSJ/TEN mejoraría los resultados. Aunque el TTL requiere un laboratorio especializado y personal cualificado, y no está estandarizado para cada medicamento, existe consenso entre los laboratorios con respecto al protocolo y el umbral de positividad.

Uso futuro de medicación y prevención

Debido a que la re-exposición puede inducir otro episodio de SCARs, se debe aconsejar a los pacientes con PEAG, DRESS o SSJ/NET que eviten el medicamento implicado y se les proporcione una lista escrita de los nombres genéricos y de marca del medicamento. El consejo debe extenderse para aquellos fármacos relacionados químicamente con el medicamento implicado.

El genotipado de HLA ha demostrado ser útil para ciertos medicamentos en poblaciones en las que prevalece el alelo de riesgo. La prueba de HLA-B*1502 en asiáticos y HLAB*5701 en todas las poblaciones se recomienda antes

del tratamiento con carbamazepina y abacavir, respectivamente, y ha demostrado ser efectiva. La prueba HLA-B*5801 es útil en Taiwán para pacientes tratados con alopurinol.

Notificación y registro

La baja incidencia de estas reacciones adversas hace muy improbable que se puedan detectar durante el desarrollo clínico de los medicamentos. Esto explica que todas estas asociaciones se detecten en la fase post-autorización del medicamento, fundamentalmente a través de los programas de notificación espontánea y la comunicación de casos individuales a revistas médicas.

Los programas de notificación espontánea han permitido detectar importantes problemas de seguridad y cumplen un papel crucial en farmacovigilancia. No obstante, cada día es más evidente la necesidad de complementarlos con otras estrategias más proactivas, como bases de datos automatizadas, registros de expuestos (cohortes) o registros de enfermedad. Por eso son bienvenidas iniciativas como el proyecto **RegiSCAR**, una plataforma que sirve de registro multinacional de casos de SCARs que contribuyen a la farmacovigilancia de estas enfermedades, y el proyecto **PIELenRed**,

fruto de un consorcio de hospitales de la Comunidad de Madrid, que aglutina a profesionales sanitarios, de distintas especialidades relacionadas con las SCARs, que han creado una plataforma interdisciplinar para el registro sistemático de todos los casos de lesiones cutáneas graves con el objetivo del estudio de la asociación epidemiológica con los medicamentos, el seguimiento de los pacientes y su manejo clínico y terapéutico, así como el estudio de los mecanismos patogénicos subyacentes y la identificación de marcadores biológicos de susceptibilidad.

Más información en:

The RegiScar Project [Internet]. Freiburg: RegiScar.com;2014 [actualizada el 25 octubre del 2014; acceso 10 de diciembre del 2017].

Consortio PIELenRed [Internet]. Madrid: piel-enred.hol.es; 2014[actualizada en Julio 2015; acceso 10 de Diciembre del 2017].

Bellón, T., Cabañas, R., González-Herrada, C. et al. Approach to Severe Cutaneous Adverse Drug Reactions. *Curr Treat Options Allergy* 2017; 4: 201-21.

Duong TA, Valeyrie-Allanore L, Wolkenstein P, et al. Severe cutaneous adverse reactions to drugs. *Lancet*. 2017;390:1996-2011.