

MINI CASO CLÍNICO

FARMACODERMIA: LA OTRA “GRAN SIMULADORA”

Autores: López Gamboa VR, Rossello VE, Blanzari MJ, Gomez Zanni MS, Bringas A, Nocito MJ, Maldonado S, Guidi A, Papa MB.

Resumen:

Dentro de las reacciones adversas a fármacos (RAM), se destacan las farmacodermias por su frecuencia de presentación y por sus variantes clínicas que abarcan manifestaciones agudas graves y crónicas leves, que pueden simular gran variedad de patologías cutáneas. Presentamos el caso de una paciente de sexo femenino de 37 años de edad, con una farmacodermia leve y crónica secundaria a hidroxiclороquina.

Palabras claves: farmacodermia, hidroxiclороquina.

Caso clínico:

Paciente de sexo femenino de 37 años de edad, con antecedentes patológicos de enfermedad mixta del tejido conectivo, infecciones urinarias a repetición por litiasis renal, nódulo tiroideo con función eutiroides, salpingitis, síndrome de ovario poliquístico y alergia a ciprofloxacina. Recibía al momento de la consulta tratamiento con Hidroxiclороquina 400mg/día vía oral y era usuaria de un dispositivo intrauterino hormonal. Por los antecedentes infecciosos refería haber recibido múltiples tratamientos antibióticos sin ninguna alteración cutánea o sistémica previa. Entre los antecedentes heredo – familiares, el hermano había tenido un episodio de Púrpura Trombocitopénica Inmune y la hermana sufría de psoriasis.

La paciente acudió a la consulta presentando al examen dermatológico placas anulares, eritematosas, urentes desde su aparición, localizadas en pubis, cara interna de muslos y abdomen. Refería que tenía aproximadamente cuatro meses de evolución y que durante ese tiempo había usado clobetasol tópico sin respuesta. (Foto 1 y 2)

Ante las sospechas diagnósticas de: liquen anular, psoriasis anular, tiña incógnita y farmacodermia, se decidió solicitar laboratorio general con resultados en parámetros normales y biopsia cutánea. En el estudio histopatológico (tinción con hematoxilina y eosina) se observó patrón liquenoide con espongiosis en epidermis e infiltrado inflamatorio a predominio de eosinófilos (Foto 3). En base a la clínica y el informe histopatológico se llegó al diagnóstico de farmacodermia.

En vista de que la paciente se encontraba estable de su patología autoinmune, se le solicitó suspender la hidroxicloroquina y se le indicó fexofenadina 120mg/día vía oral y clobetasol 0.05% tópico en las lesiones, dos veces al día por una semana y luego una vez al día por siete días más. La paciente evolucionó de manera favorable y se mantuvo en control clínico reumatológico y dermatológico.

Discusión:

Dentro de las reacciones adversas a fármacos (RAM), se destacan las farmacodermias por su frecuencia de presentación y por sus variantes clínicas que abarcan reacciones agudas graves y crónicas leves que pueden simular gran variedad de patologías cutáneas. Según la definición de la Organización Mundial de la Salud se designan las farmacodermias como alteraciones en piel, mucosas o tegumentos, secundarias al uso de una sustancia exógena a dosis normales con fines profilácticos, terapéuticos o con intención de alterar una función fisiológica^{1,2,3}. Se presentan en un 3% de los pacientes hospitalizados, con un índice aproximado de mortalidad de 0.13% y en países desarrollados representan del 7-13% de internaciones anuales^{1,4}. En los últimos años, a causa de la tendencia a la polifarmacia y la aprobación de nuevos medicamentos, la incidencia va en aumento y representan el 10% de los motivos por los cuales varios fármacos fueron retirados del mercado⁴.

Patogénicamente existen dos grupos de RAM: tipo A (del inglés *augmented*) que son dosis dependiente y tipo B (del inglés *bizarre*) que son idiopáticas^{1,2,4}. No todas ellas responden a patrones alérgicos, aunque dentro de su fisiopatogenia están implicados haptenos y pro-haptenos químicos que desencadenan tanto la inmunidad celular como la adaptativa a través de linfocitos T y B, interrelacionando con eosinófilos, monocitos, neutrófilos y células citotóxicas⁵. Estas reacciones son el estudio activo de la farmacogenética, que ha identificado distintas asociaciones con el antígeno de histocompatibilidad mayor (HLA) y alteraciones en el citocromo P450 con RAM graves, lo cual explicaría cierta predisposición familiar o racial de presentar farmacodermias^{1,4}. Así también, se cree que pueden estar implicados los virus herpes (VHH) en algunos episodios de RAM cutánea: VHH 6 y 7 con el síndrome de hipersensibilidad inducido por drogas y el virus Epstein-barr y el citomegalovirus con la reacción morbiliforme de la ampicilina en la mononucleosis⁶.

Para el médico clínico es importante ante la sospecha de farmacodermia, realizar una anamnesis activa dirigida a la búsqueda de factores de riesgo. Se conoce que los grupos más predispuestos son el sexo femenino, los extremos de la vida, pacientes con función hepática o renal alterada y el uso concomitante de múltiple medicación o la asociación de hábitos tóxicos^{1,4}. Es también importante registrar la dosis y la forma de administración de los medicamentos¹.

Clínicamente las farmacodermias pueden ser agudas o crónicas y graves o leves. En general las reacciones agudas (tabla 1) ocurren en pocas horas o días posteriores a la exposición¹ y las graves están definidas según si requieren hospitalización o la prolongan, si ponen en peligro la vida, si provocan la muerte o si generan una discapacidad importante o persistente⁴. En su gran mayoría (86%)³, las farmacodermias de la consulta ambulatoria son crónicas y leves, pero pueden generar dificultad diagnóstica, tal como es el caso de la paciente descrita previamente.

Las farmacodermias crónicas y leves se deben sospechar cuando la lesión cutánea tiene una clínica o evolución atípica y pueden presentarse con distintos patrones. Pueden manifestarse como cambios de color en hipo o hiperpigmentación cutánea, simular enfermedades ampollares como pénfigo, penfigoide o pseudoporfiria, autoinmunes como lupus eritematoso sistémico o cutáneo subagudo, acneiformes, liquenoides, psoriasiformes o como un pseudolinfoma, entre otras^{7,8}. También se pueden observar alteraciones en faneras. Existen ciertos fármacos cuya asociación ya es conocida en relación al patrón de presentación (tabla 2). Nuestra paciente presentó tanto cambios en la coloración como características liquenoides.

El diagnóstico es clínico e histopatológico, aunque el estudio de la biopsia puede simular varias dermatosis. En base a esto, el dermatopatólogo Ackerman describió que las farmacodermias suscitan cualquier patrón básico de enfermedad inflamatoria cutánea, siendo ninguno específico, excepto para el exantema fijo por drogas⁹ y planteó algunos patrones a seguir (tabla 3) para facilitar el estudio de la pieza.

El tratamiento de las farmacodermias crónicas y leves en general es la suspensión del fármaco causante, aunque no siempre es factible por la enfermedad de base. Los síntomas responden al uso de antihistamínicos y corticoides tópicos o sistémicos en relación a la intensidad de la clínica de los pacientes, tal como se observó en el caso presentado. Parte de la función del médico frente a estos eventos es la denuncia sanitaria para colaborar al estudio y prevención de las RAM¹⁰.

Conclusión:

Se presentó una paciente con una farmacodermia leve y crónica causada por hidroxiclороquina que requirió una historia clínica detallada y la alta sospecha clínica para que junto a la biopsia pueda arribarse al diagnóstico. En vista de su dificultad diagnóstica y elevada frecuencia los profesionales de la salud deben conocer sus formas de presentación y así poder descubrir a otra “gran simuladora” de la medicina.

Bibliografía

1. Llamas Velasco M. Farmacodermias. *Medicine*. 2010; 10(47):3123-30.

2. Cervini AB, Buján MM, Pierini AM. Farmacodermias en la infancia. *Dermatol Argent.* 2011, 17(2):100-109).
3. Tassier C, Anodal M, Villani ME, Sánchez G, Merola G. Farmacodermias: un estudio prospectivo. *Dermatol Argent.* 2014; 20 (3): 176-187.
4. Giovanni Severino MdZ. Adverse drug reactions: role of pharmacogenomics. *Pharmacological Research* 49 (2004) 363–373.
5. Pichler WJ, Adam J, Daubner B, Gentinetta T, Keller M, Yerly D. Drug Hypersensitivity Reactions: Pathomechanism and Clinical Symptoms. *Med Clin N Am* 94 (2010) 645–664.
6. Riganti J. El rol de las infecciones por herpesvirus-6, herpesvirus-7, virus Epstein-Barr y citomegalovirus en las farmacodermias. *Dermatol. Argent.*, 2014, 20(1): 17-26.
7. Valeyrie-Allanore L, Sassolas B, Roujeau JC. Drug-induced skin, nail and hair disorders. *Drug Saf.* 2007;30:1011-30.
8. Justiniano H, Berlingeri-Ramos AC, Sanchez JL. Pattern analysis of drug-induced skin diseases. *Am J Dermatopathol.* 2008;30:352-69.
9. De la Torre C. Claves dermatopatológicas para el diagnóstico de las toxicodermias. *Piel (Barc).* 2013, 28: 161-167.
10. Papale RM. Reacciones adversas a drogas. Otros aspectos. Carta al editor sobre Aspectos medicolegales de las reacciones adversas a drogas. *Dermatol Argent* 2009;15(6):440-442.

Tabla 1. Clasificación clínica de las farmacodermias agudas¹

Cuadro clínico	Cronología en relación a la exposición del fármaco	Características
Exantemáticas, exfoliativas, máculo-papulosas	4-15 días	Erupción máculo-papular de inicio en tronco.
Síndrome de hipersensibilidad (DRESS)	1-8 semanas	Erupción morbiliforme, fiebre, linfadenopatía, eosinofilia, alteraciones en laboratorio
Urticaria y angioedema	Menos de 36 horas	Habones evanescentes y prurito
Fototoxicidad	Posterior a fotoexposición	Símil quemadura solar
Fotoalergia	Posterior a fotoexposición	Eccematosa
Vasculitis cutáneas	7-21 días	Púrpura palpable en miembros inferiores
Necrosis cutánea por anticoagulante	3-5 día posterior a inicio de warfarina	Placas eritematovioláceas, ampollas hemorrágicas, necrosis cutánea
Pustulosis exantemática aguda	Menos de 48 horas	Pústulas no foliculares, base eritematosa, resolución circinada
Exantema fijo medicamentoso	30 minutos – 8 horas	Placas eritematovioláceas, anulares, con hiperpigmentación residual

Eritema exudativo multiforme	7-21 días	Máculas y placas en diana
Stevens Johnson y necrólisis epidérmica tóxica	7-21 días	Ampollas, erosiones, afección de mucosas, Nikolsky positivo, alteración sistémica.

Adaptado de Llamas Velasco M.

Tabla 2. Asociación de fármacos a patrones clínicos de farmacodermias crónicas^{7,8}

Patrón clínico	Fármacos asociados*
Pigmentación cutánea	Hiperpigmentación: minociclina, antimaláricos, amiodarona, anticonceptivos, clofazimina, quimioterápicos. Hipopigmentación: tretinoína, corticoides, fenoles, quinones.
Erupciones ampollares	Pénfigo: penicilamina, piroxicam, captopril, IECA. Penfigoide: espironolactona, aldosterona, antipsicóticos.
Lupus medicamentoso	Sistémico: procainamida, hidralazina, clorpromacina, isoniácida, propitiouracilo, metildopa, minociclina, anti-TNF. Subagudo: tiazidas, bloqueantes de calcio, terbinafina, AINES, griseofulvina.
Acneiforme	Corticoides, andrógenos, hidantoína, anticonceptivos, antagonistas del EGFR.
Psoriasiforme	Litio, beta bloqueantes, anti-TNF.
Liquenoide	Beta bloqueantes, tiazidas, captopril, metildopa, hipoglucemiantes orales, AINES, quinidina, tiotropio.
Pseudolinfoma	Hidantoína, carbamazepina, IECAs, amiloride, penicilamina.

* Se describen algunas asociaciones conocidas, entre otros fármacos. IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, TNF: factor de necrosis tumoral, AINES: anti-inflamatorios no esteroideos, EGFR: receptor del factor de crecimiento endotelial.

Tabla 3. Clasificación simplificada de Ackerman de patrones histopatológicos de farmacodermias

Patrón histopatológico	Variantes
Perivascular	Superficial, mixto, espongiótico, psoriasiforme, patrón de interface, liquenoide.
Nodular y difuso	Linfomatoso, granulomatoso, intersticial, simil Sweet (neutrofílico).
Vesículo-ampollar	Pénfigo, penfigoide, Ig A lineal, pseudoporfiria.
Pustuloso	Pustulosis exantemática aguda
Vasculitis	--
Foliculitis y perifoliculitis	Acneiforme, foliculitis pustular eosinofílica
Fibrosante	Esclerodermiforme
Paniculitis	--

Adaptado de Justiniano H, Berlingeri-Ramos AC, Sanchez JL.

Pies de foto:

Foto 1: Placas anulares, eritematosas en raíz de miembros

Foto 2: Placas hiperpigmentadas en región de pubis

Foto 3: Hematoxilina y eosina: patrón liquenoide y eosinófilos.