

Insuficiencias cutáneas debidas a psicofármacos

María Laura Pérez Roldán¹, Federico Rebok²

Alcmeon, Revista Argentina de Clínica Neuropsiquiátrica, Año XVII, Vol. 14, N° 3, marzo de 2008, págs. 5 a 10.

Resumen

La piel constituye un órgano esencial en el mantenimiento de una adecuada homeostasis corporal. Muchos de los fármacos habitualmente utilizados en Psiquiatría y Neurología pueden generar cuadros de insuficiencia cutánea, potencialmente letal. Los anticonvulsivantes parecen ser los psicofármacos con mayor riesgo de producir Síndrome de Stevens-Johnson, Necrólisis Epidérmica Tóxica o Síndrome de Hipersensibilidad a Drogas.

Palabras Clave

Stevens-Johnson - Necrólisis Epidérmica Tóxica - Síndrome de Hipersensibilidad a Drogas - Psicofármacos - Anticonvulsivantes.

Introducción

La piel constituye el órgano más extenso de la economía. Presenta una superficie de 2 m² en el adulto, y pesa aproximadamente 4 kg. Cumple una función de “interfase” entre el medio interno y el externo⁽²⁷⁾. Desempeña

varias funciones de importancia (ver Figura 1).

Funciones de la piel

Función de barrera (eficaz pero selectiva):

- Protección contra agresiones físicas (radiaciones ionizantes y no ionizantes, especialmente luz UV)
- agresiones químicas (agentes tóxicos)
- agresiones biológicas (microorganismos)
- Mantenimiento del equilibrio hidroelectrolítico

Termorregulación (conserva el calor mediante vasoconstricción y la grasa hipodérmica enfría por vasodilatación y evaporación del sudor)

Interviene en la síntesis de vitamina D

Órgano inmunológico (en especial, en tareas de vigilancia)

Órgano de percepción (receptores cutáneos y terminaciones nerviosas)

Órgano de expresión (por su capacidad de revelar estados anímicos muy variados)

Órgano sexual (constituye el primer y más grande órgano sexual)

Figura 1. Funciones de la piel (modificado de *Woscoff A, Cabrera HN, Kaminsky A. Orientación Dermatológica en Medicina Interna. Buenos Aires: López Libreros Editores 1995*).

1 Médica. Residente 4º año de Psiquiatría, Hospital “Braulio A. Moyano”.

2 Médico especialista en Psiquiatría. Médico de Guardia, Hospital “Braulio A. Moyano”. E-mail: federicorebok@yahoo.co.uk

Las toxicodermias son reacciones cutáneas que aparecen tras la administración de una droga. Representan uno de los efectos adversos más frecuentemente producidos por los fármacos, presentándose en un 2 a 3% de los pacientes internados. A pesar de ello, la mayoría de las reacciones adversas cutáneas no revisten severidad⁽¹⁹⁾. De todas maneras se debería prestar especial importancia a los criterios clínicos de gravedad (ver Figura 2).

Hallazgos clínicos que indican posible riesgo vital en reacciones adversas cutáneas a drogas	
Cutáneos	
	Eritema confluyente
	Edema facial o compromiso centrofacial
	Dolor cutáneo
	Púrpura palpable
	Necrosis cutánea
	Ampollas de despegamiento epidérmico
	Signo de Nikolsky +
	Erosiones en mucosas
	Urticaria
	Edema de lengua
Generales	
	Fiebre alta (>40°C)
	Agrandamiento de nódulos linfáticos
	Artralgias o artritis
	Respiración superficial, hipotensión

Figura 2. Hallazgos clínicos que indican posible riesgo vital en reacciones adversas cutáneas a drogas. Traducido de Roujeau JC, Stern RS. *Severe adverse cutaneous reactions to drugs. N Engl J Med* 1994;331:1272-1285.

Los psicofármacos pueden producir reacciones cutáneas en un 2 a 5 % de los pacientes⁽¹⁴⁾.

El Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la Necrólisis Epidérmica Tóxica o Enfermedad de Lyell (NET) constituyen síndromes muco-cutáneos idiopáticos o inducidos por

drogas que pueden ser potencialmente letales por el compromiso multisistémico que suponen. Mientras que el 80% de los casos de NET se asocian a la administración de fármacos, sólo se ha encontrado esta asociación para un 50% de los casos de SSJ. Ambas serían consecuencia de una reacción de hipersensibilidad tipo IV (reacción inmunológica mediada por células contra la epidermis)^(6,15).

Síndrome de Stevens-Johnson

Se lo ha asociado a la administración de Carbamazepina^(7,20,23), Ácido Valproico^(20,23), Lamotrigina (con una incidencia del 1 % en chicos –en quienes está contraindicada- y 0,3 % en adultos)^(5,20), Gabapentin⁽¹⁵⁾, Oxcarbazepina⁽¹⁵⁾, Difenilhidantoína y Fenobarbital⁽⁶⁾. También se han reportado casos de SSJ con la administración de Venlafaxina⁽²⁴⁾, Sertralina⁽¹¹⁾ y Clordiazepóxido⁽¹⁰⁾.

La asociación de Ácido Valproico y Lamotrigina o Carbamazepina, incrementa el riesgo de padecer SSJ o NET⁽²³⁾. El incremento de dosis más rápido de lo recomendado, la edad y las primeras 2 a 8 semanas de tratamiento son otros factores que se asocian a la aparición de SSJ o NET en pacientes que reciben Lamotrigina^(12,13,25).

El SSJ suele aparecer 1 a 3 semanas tras la administración del fármaco. La afección muco-cutánea es menor al 10%, y se caracteriza por la aparición brusca de “target lesions” atípicas, de coloración rojo oscura y centro necrótico. También aparecen ampollas que tienden a coalescer, afectando principalmente tronco y cara. Las erosiones deben afectar al menos dos zonas mucosas, siendo la mucosa oral y la conjuntival las más frecuentemente afectadas. Suelen presentarse quemazón y dolor. Las lesiones mucosas de tipo exfoliativo también pueden detectarse en el aparato

gastrointestinal y en el aparato respiratorio⁽⁶⁾. La tasa de mortalidad puede alcanzar un 10%, consecuencia de la sepsis que aparece por pérdida de la función cutánea de barrera⁽⁹⁾.

En el 10-30% de los casos se detecta la presencia de fiebre y un cuadro simil-gripal 1 a 3 días previo a la aparición de las lesiones, las cuales alcanzan su pico máximo a los 4 días⁽⁶⁾.

Se debe realizar diagnóstico diferencial⁽²⁾ con el Eritema Multiforme Mayor de origen post-infeccioso (ver Figura 3). El tratamiento del SSJ será detallado al hablar del manejo de la NET.

Eritema Multiforme Mayor de origen post-infeccioso

- Afección muco-cutánea caracterizada por la presencia de “target lesions” (lesiones en “diana” o “escarapela”)
- Afecta principalmente miembros
- Etiología infecciosa (Herpes y Mycoplasma, principales agentes causales)
- Pronóstico favorable

Figura 3. Características clínicas del Eritema Multiforme Mayor de origen post-infeccioso.

Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET)

Se lo ha asociado a la administración de Carbamazepina^(7,20,23), Ácido Valproico^(20,23), Lamotrigina^(5,20), Oxcarbacepina⁽¹⁵⁾, Difenhidantoína y Fenobarbital⁽⁶⁾. También han existido reportes de NET por Clorpromazina⁽¹⁷⁾, Fluvoxamina⁽²⁶⁾, Mianserina⁽³⁾, Amoxapina⁽⁴⁾ y Clobazam⁽¹⁸⁾.

Al igual que en el SSJ, aparece 1 a 3 semanas después de la administración de la droga⁽⁶⁾. La afección muco-cutánea supone más del 30 % de la superficie corporal, denominándose “Síndrome de Superposición” a la

situación clínica en la cual existe una afectación del mayor al 10 % (SSJ) pero menor al 30 % (NET)⁽²⁾.

La NET consiste en una erupción morbiliforme eritematosa, simétrica y confluyente que rápidamente evoluciona hacia un despegamiento doloroso de toda la epidermis, evidenciable a través del signo de Nikolsky*. El paciente pierde colgajos de piel, que suelen quedar en la cama en la que se recuesta (“sheet-like loss”). Se forman ampollas. La apariencia clínica que toman estos pacientes, similar a la de los quemados, ha llevado a que esta entidad sea denominada también “Dermatitis Combustiforme”⁽⁶⁾.

En la NET suele existir un compromiso mucoso del 90 %. La afectación de la mucosa orofaríngea puede limitar la ingesta de alimentos. La afectación conjuntival ronda el 85 %, y suele acompañarse de daño ocular permanente⁽²³⁾. Casi el 100 % de los pacientes desarrollan fiebre; también puede aparecer leucopenia, un signo de mal pronóstico^(6,19).

La NET representa un cuadro de *insuficiencia cutánea aguda*, con una tasa de mortalidad del 30-45 %⁽⁹⁾, pues produce alteraciones del equilibrio hidro-electrolítico, insuficiencia renal aguda prerrenal. La afectación de la mucosa respiratoria resulta en la aparición de un síndrome de distrés respiratorio del adulto; y la de la mucosa gastrointestinal, en una hemorragia gastrointestinal. La muerte suele producirse por la aparición de sepsis, especialmente en pacientes con leucopenia, afectación cutánea extensa y compromiso de la mucosa respiratoria. En caso de recuperación, ésta suele ser lenta y prolongada^(14, 19, 23).

* La presión tangencial sobre la piel produce un despegamiento cutáneo con formación de ampollas

Se debe realizar diagnóstico diferencial con el Síndrome de la Piel Escaldada (en niños), y con otras enfermedades ampollares^(15, 27).

Los factores de riesgo vitales en la NET pueden sintetizarse en el Score de SCORTEN¹ para evaluación de tasa de mortalidad por SSJ o NET (ver Figura 4).

Score de SCORTEN
Edad > 40 años
Malignidad
Frecuencia cardíaca > 120 lat/min.
Porcentaje inicial de despegamiento epidérmico > 10 %
BUN > 10 mmol/l
Glucemia > 14 mmol/l
Bicarbonato < 20 mmol/l

Figura 4. Score de SCORTEN para evaluación de tasa de mortalidad por SSJ o NET. SCORTEN 0-1: 3.2 %; SCORTEN 2: 12.1 %; SCORTEN 3: 35.3 %; SCORTEN 4: 58.3 %; SCORTEN 5 o superior: 90 %.

Existiría un mayor riesgo de padecer el cuadro en pacientes HIV+, con Lupus Eritematoso Sistémico, y HLA B12⁽⁶⁾.

El tratamiento del SSJ y de la NET debe incluir un retiro inmediato de la medicación sospechada, y el traslado inmediato del paciente a una unidad de quemados o a una unidad de terapia intensiva (UTI). Se deberá realizar un cuidadoso monitoreo del equilibrio hidroelectrolítico, un adecuado soporte nutricional, control de la temperatura corporal, tratamiento antibacteriano, control del dolor y la administración de inmunoglobulinas endovenosas. La droga causante del síndrome no puede volver a ser administrada jamás. Esta advertencia debe quedar asentada por escrito en la historia clínica del paciente. Sería pertinente colocar un cartel en la tapa delantera de la historia clínica, para una mejor visualización de la advertencia por parte de otros profesionales (por ejemplo, en las interven-

ciones de guardia). El paciente debería emplear un brazalete y/o identificación en donde conste que no puede volver a utilizar dicha medicación^(8, 23).

Síndrome de Hipersensibilidad a Drogas (SHD)

Los estabilizadores del ánimo que se han asociado a la aparición del SHD son la Carbamazepina y la Lamotrigina. También la Oxcarbazepina puede producir este síndrome^(16, 21, 22).

El SHD aparece 1 a 8 semanas post-exposición. Constituye una reacción adversa idiosincrática y sistémica, que sigue un patrón confluyente y simétrico, iniciándose como un exantema morbiliforme pruriginoso de severidad variable que afecta a cara, tronco y extremidades. Cuando dicho exantema se agrava, puede volverse purpúrico, evolucionar hacia una dermatitis exfoliativa e incluso a una NET⁽⁶⁾. En el 30 a 50 % de los casos se acompaña de fiebre. La reacción alérgica suele manifestarse en la aparición de linfadenopatías, hepatitis, nefritis intersticial, carditis, afectación cerebral, artralgias y anomalías hematólogicas (linfocitos atípicos y, en un 30 % de los casos, eosinofilia, que es la responsable de las muertes por miocarditis)⁽¹⁶⁾.

La muerte suele sobrevenir por necrosis hepática, insuficiencia renal aguda, o miocarditis eosinofílica. El SHD debe sospecharse en todo paciente que presente la tríada: fiebre, rash y compromiso de órganos internos 1 a 8 semanas post-exposición a una droga anticonvulsivante. La fiebre, junto a la faringitis y el malestar general suelen constituir el primer signo⁽²³⁾.

En la génesis de este síndrome estaría involucrado la deficiencia de la enzima epóxido hidrolasa. El óxido de arene, presente en los

anticonvulsivantes con núcleo aromático (Difenilhidantoína, Cabamazepina, Fenobarbital) sería el responsable del desencadenamiento de esta reacción. También se ha implicado a la Lamotrigina en la génesis de este cuadro potencialmente fatal⁽¹⁵⁾.

Una vez que el SHD ha sido desencadenado, el fármaco asociado a la aparición de dicho síndrome no puede emplearse nunca más, pues su reintroducción puede producir cuadros cada vez más severos. Se prefiere el cambio a un anticonvulsivante que no presente en su estructura química núcleo aromático, como el Ácido Valproico⁽¹⁵⁾. Se debería evitar el empleo de otra clase de fármacos con los que pueda existir hipersensibilidad cruzada (por ejemplo, ciertos antidepresivos, como la Imipramina)⁽²³⁾. La Lamotrigina, titulada a dosis bajas⁽¹³⁾, constituye otra alternativa, al no presentar hipersensibilidad cruzada con anticonvulsivantes de núcleo aromático.

El tratamiento puede incluir el uso de corticoides sistémicos, además de antihistamínicos orales y corticoides tópicos para aliviar el prurito⁽⁶⁾.

La tasa de mortalidad por SHD puede alcanzar el 10 % en caso de no ser reconocido ni tratado. La suspensión de la droga es fundamental para evitar la progresión de la signosintomatología.

Deberá realizarse un adecuado diagnóstico diferencial con otras entidades, como el sarampión, las vasculitis, el linfoma cutáneo, y muy especialmente con la rubéola o el EBV, agentes que pueden producir un cuadro de rash cutáneo asociado a la presencia de linfadenopatías⁽²³⁾.

Discusión y conclusiones

Las insuficiencias cutáneas debidas a psicofármacos son reacciones raras pero que pueden generar un compromiso multisistémico con elevada tasa de mortalidad. Se presentan más frecuentemente tras la administración de fármacos anticonvulsivantes. La asociación de ciertos anticonvulsivantes aumenta el riesgo. El médico debería tener en mente las reacciones cruzadas que existen entre los diferentes anticonvulsivantes y las interacciones que pueden presentarse entre dichos fármacos. A manera de ejemplo, el Ácido Valproico puede incrementar la vida media de la Lamotrigina; aumentando, con esta combinación, la posibilidad de presentación de este tipo de cuadros.

Los médicos clínicos, dermatólogos y psiquiatras deberían conocer cuáles son los efectos potenciales de dichos fármacos sobre la piel e informar a los pacientes sobre los beneficios y riesgos que supone su administración, así como también instruirlos acerca de los signos de alarma que deberían traerlos inmediatamente a la consulta, especialmente la presencia de fiebre, rash y linfadenopatías. También se debería aconsejar el empleo de pantallas solares.

Una lenta titulación de dichas drogas (especialmente la Lamotrigina) reduce las posibilidades de aparición de estos cuadros, y la detección precoz de este tipo de reacciones, junto a la interrupción inmediata del fármaco sospechado y las medidas de sostén, disminuyen considerablemente la tasa de mortalidad por este tipo de síndromes cutáneos potencialmente fatales.

Bibliografía

1. Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocci M. *SCORTEN: a severity of illness score for toxic epidermal necrolysis*. J Invest Dermatol 2000 Aug;115(2):149-53.
2. Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, Shear NH, Naldi L, Roujeau JC. *Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme*. Arch Dermatol. 1993 Jan;129(1):92-6.
3. Boettcher B. *Tolvon and toxic epidermal necrolysis*. Med J Aust. 1980 Mar 22;1(6):280-1.
4. Camisa C, Grines C. *Amoxapine: a cause of toxic epidermal necrolysis?* Arch Dermatol. 1983 Sep;119(9):709-10.
5. Culy CR, Goa KL. *Lamotrigine. A review of its use in childhood epilepsy*. Paediatr Drugs. 2000 Jul-Aug;2(4):299-330.
6. Fitzpatrick TB, Johnson RA, et al. *Color atlas and synopsis of clinical dermatology: common and serious diseases*. 4th edition. New York: Mc Graw-Hill 2001.
7. Friedmann PS, Strickland I, Pirmohamed M, Park BK. *Investigation of mechanisms in toxic epidermal necrolysis induced by carbamazepine*. Arch Dermatol. 1994 May;130(5):598-604.
8. Ghislain PD, Roujeau JC. *Treatment of severe drug reactions: Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis and hypersensitivity syndrome*. Dermatol Online J. 2002 Jun;8(1):5.
9. Hebert AA, Ralston JP. *Cutaneous reactions to anti-convulsant medications*. J Clin Psychiatry. 2001;62 Suppl 14:22-6.
10. Huang PH, Tsai WJ. *Chlordiazepoxide-induced Stevens-Johnson syndrome*. J Chin Med Assoc. 2005 Jun;68(6):276-8.
11. Jan V, Toledano C, Mchet L, Mchet MC, Vaillant L, Lorette G. *Stevens-Johnson syndrome after sertraline*. Acta Derm Venereol. 1999 Sep;79(5):401.
12. Jufe G. *Psicofarmacología práctica*. 1^a edición. Buenos Aires: Editorial Polemos 2001.
13. Ketter TA, Wang PW, Chandler RA, Alarcon AM, Becker OV, Nowakowska C, O'Keefe CM, Schumacher MR. *Dermatology precautions and slower titration yield low incidence of lamotrigine treatment-emergent rash*. J Clin Psychiatry. 2005 May;66(5):642-5.
14. Kimyai-Asadi A, Harris JC, Nousari HC. *Critical overview: adverse cutaneous reactions to psychotropic medications*. J Clin Psychiatry. 1999 Oct;60(10):714-25; quiz 726.
15. Kimyai-Asadi A, Harris JC, Nousari HC. *Critical overview: adverse cutaneous reactions to psychotropic medications*. J Clin Psychiatry. 1999 Oct;60(10):714-25.
16. Knowles SR, Shapiro LE, Shear NH. *Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: incidence, prevention and management*. Drug Saf. 1999 Dec;21(6):489-501.
17. Purcell P, Valmana A. *Toxic epidermal necrolysis following chlorpromazine ingestion complicated by SIADH*. Postgrad Med J. 1996 Mar;72(845):186.
18. Redondo P, Vicente J, Espana A, et al. *Photo-induced toxic epidermal necrolysis caused by clobazam*. Br J Dermatol. 1996 Dec;135(6):999-1002.
19. Roujeau JC, Stern RS. *Severe adverse cutaneous reactions to drugs*. N Engl J Med. 1994 Nov;331(19):1272-85.
20. Rzany B, Correia O, Kelly JP, Naldi L, Auquier A, Stern R. *Risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis during first weeks of antiepileptic therapy: a case-control study*. Study Group of the International Case Control Study on Severe Cutaneous Adverse Reactions. Lancet. 1999 Jun 26;353(9171):2190-4.
21. Schlienger RG, Shear NH. *Antiepileptic drug hypersensitivity syndrome*. Epilepsia. 1998;39 Suppl 7:S3-7.
22. Vittorio CC, Muglia JJ. *Anticonvulsant hypersensitivity syndrome*. Arch Intern Med. 1995 Nov 27;155(21):2285-90.
23. Warnock JK, Morris DW. *Adverse cutaneous reactions to mood stabilizers*. Am J Clin Dermatol. 2003;4(1):21-30.
24. Weiss NT, Jones L, Chamberlain JC. *A possible case of venlafaxine-induced Stevens-Johnson syndrome*. J Clin Psychiatry. 2004 Oct;65(10):1431-3.
25. Wikinski S, Jufe G. *El Tratamiento Farmacológico en Psiquiatría. Indicaciones, esquemas terapéuticos y elementos para su aplicación racional*. 1^a edición. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana 2005.
26. Wolkenstein P, Revuz J, Diehl JL, et al. *Toxic epidermal necrolysis after fluvoxamine*. Lancet. 1993 Jul 31;342(8866):304-5.
27. Woscoff A, Cabrera HN, Kaminsky A. *Orientación Dermatológica en Medicina Interna*. Buenos Aires: López Libreros 1995.