

Reacción adversa a medicamentos (RAM) fija generalizada, debido a gemfibrozilo (GMZ). a propósito de un caso

CASE REPORT: GENERALIZED FIXED DRUG ERUPTION DUE TO GEMFIBROZIL



Oct - Dic 2014 | Vol. 95 N°4

Caso clínico patológico
 Rev. argent. dermatol. 2014; 95 (4): 33 – 41.
 Publicado en línea 2014, Diciembre / Published online December 2014.
 Reacción adversa a medicamentos (RAM) fija generalizada, debido a gemfibrozilo (GMZ). A propósito de un caso

Autores | Contacto

V Vial *, R Andino **, MS Zegpi **, S González *** y R Conlledo ****

*Médico General. Consultorio los Bajos San Agustín. Calera de Tango. Chile.

** Médico Dermatólogo. Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile.

*** Dermato-patólogo. Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile.

**** Médico General. Cátedra de Dermatología. Universidad de Valparaíso.

Centro Médico San Joaquín. Av. Vicuña Mackenna 4686. Macul. Santiago de Chile.

Autor Responsable: Verónica Vial.

E-mail: veritovial@gmail.com

Conflictos de interés: los autores declaran no poseer conflictos de interés.

Recibido: 07-10-2014

Aceptado para su Publicación: 25-11-2014

RESUMEN

El abuso de la ingestión de drogas y la creación de nuevos medicamentos, ha producido un aumento en la aparición de reacción adversa a medicamentos (RAM), los que deben ser siempre informados dada la importancia de su registro. Un tipo de RAM es la erupción fija medicamentosa (EFM). Se revisará un caso de EFM asociada al gemfibrozilo (GMZ) en un paciente chileno de 75 años, quien presentó en dos ocasiones lesiones dermatológicas en la misma localización anatómica, tras la ingestión de GMZ. EFM representa el 5-10% de las RAM y pueden manifestarse en piel y/o mucosas y suelen recurrir en el mismo sitio, cada vez que el paciente consume la droga. Los medicamentos más comunes que producen esta reacción son: los antibióticos, analgésicos-anti-inflamatorios no esteroides e hipnóticos. No hemos encontrado publicados casos de EFM a causa de GM. Una EFM ampollar generalizada, es importante diferenciarla clínica e histológicamente del síndrome de Stevens-Johnson o de la necrólisis epidérmica tóxica. Los síntomas, signos, evolución y la histología del caso, nos hace pensar en una EFM bulosa generalizada debido a GMZ.

SUMMARY

The abuse of drugs ingestion and the creation of new ones, has generated an up-rise of Adverse Drug Reaction, which must be defined due to the implication in people's health. One of these ADR is Fixed Drug Eruption (FDE), reason why we will discuss the case of a FDE associated to gemfibrozil. A 75 years old chilean man, who presented dermatologic lesions in the same location in two opportunities associated to the ingestion of GMZ. FDE represents 5-10% of all ADR and can manifest on skin and/or mucous membranes and recurs in the same site every time the patient takes the drug. The most common medications that cause FDE are: antibiotics, analgesics and hypnotics, but there are no reports of cases associated with GMZ. Generalized bullous FDE may be clinically misdiagnosed as Stevens-Johnson syndrome (SJS) or toxic epidermal necrolysis (TEN), but there are clinical and histopathological differences. The analysis of the signs and symptoms and the histopathological findings of the case, are consistent with generalized bullous FDE due to gemfibrozil.

PALABRAS CLAVE

Erupción fija medicamentosa; Reacción adversa a medicamentos; Gemfibrozilo; Síndrome de Stevens-Johnson; Necrólisis epidérmica tóxica.

KEY WORDS

Leser-Trélat sign; Seborrheic keratosis; Myth.

INTRODUCCIÓN

El masivo e incontrolable uso de drogas, como los antibióticos (ATB) y antiinflamatorios no esteroides (AINES), además de la introducción de nuevas drogas al mercado (oncológicos, anticonvulsivantes, entre otros) ha provocado la aparición de múltiples reacciones anormales secundarias a su utilización, conocidas como RAM. Estas reacciones deben ser siempre reconocidas e informadas, dada la importancia en su registro para la salud pública.

A continuación discutiremos un caso de RAM fija generalizada, secundaria al uso de un hipolipimiente de uso común: gemfibrozilo.

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo masculino de 75 años de edad, con antecedente de diabetes mellitus tipo II, hipertensión arterial, parkinson y dislipidemia. En tratamiento actual con insulina, carvodopa, levodopa, ácido acetil salicílico y alprazolam (todos de larga data).

Consulta por un cuadro dermatológico de 24 horas de evolución, que consta de máculas pruriginosas eritemato-violáceas en manos, pies y región genital. Sin compromiso de mucosa oral ni ocular, asintomático. Refiere haber presentado episodios similares en alrededor de diez oportunidades (sólo recuerda que fueron secundarias a la penicilina, ciclobenzaprina, clormezanona y clonazepam), con compromiso de las mismas zonas anatómicas y evolución, además de ampollas en todas las zonas afectadas. Su última hospitalización fue en Abril de 2012 por RAM fija, secundaria a clonazepam.

En esta ocasión, el paciente refiere que las lesiones se iniciaron tras ocho días de iniciar GMZ (único medicamento nuevo). Además tiene antecedentes de haber tomado ese medicamento el año 2011, iniciando prurito en las mismas áreas, razón por la que lo suspende, sin alcanzar a gatillarse reacción.

Examen físico: máculas eritematovioláceas bien delimitadas en pies y manos, con distribución en guante y calcetín. Lesiones similares en regiones inguinales, zona interglútea e inframentoniana.

Erosión en glande. Mucosa oral y ocular normal. Signo de Nikolsky (+) en dorso de pies (**Figs 1, 2, 3 y 4**).



Fig 1: mácula eritemo-violácea con distribución de calcetín en ambos pies.



Fig 2: mácula eritemo-violácea con distribución en guante de ambas manos.



Fig 3: mácula eritemo-violácea en región inguino-escrotal.

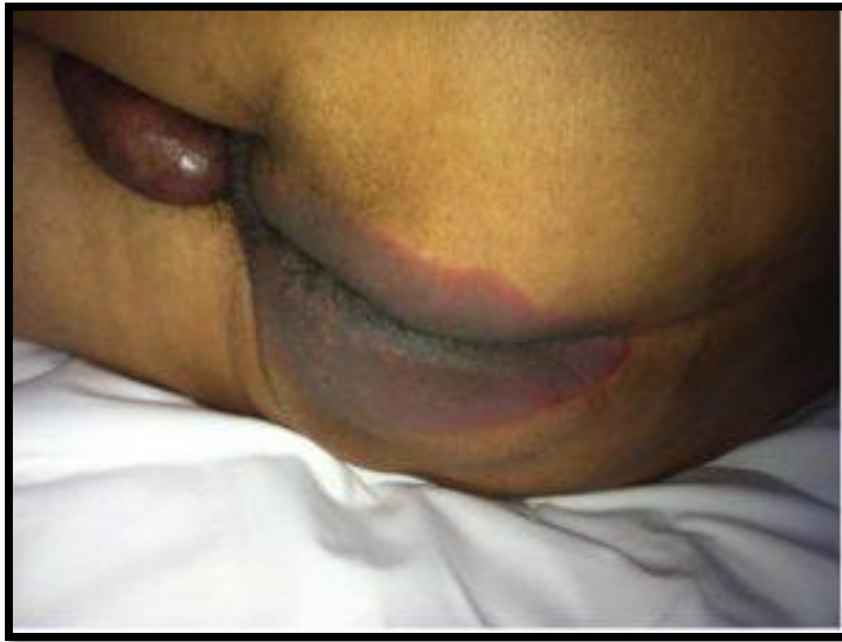


Fig 4: mácula eritemo-violácea en región interglútea.

Se sospecha una RAM fija generalizada, con un componente ampollar y se inicia tratamiento con hidrocortisona endovenosa, hidroxicina oral y furoato de mometasona en crema, como tratamiento tópico. Evoluciona con una hipersensibilidad cutánea y aparición de nuevas máculas eritematovioláceas redondas en brazos, zona nasogeniana y eritema en paladar duro. Se decide efectuar una biopsia de piel y mantener el resto de indicaciones. La biopsia muestra una dermatitis perivascular superficial, liquenoide con eosinófilos e intensa incontinencia de pigmento, compatible con una RAM (**Figs 5 y 6**).

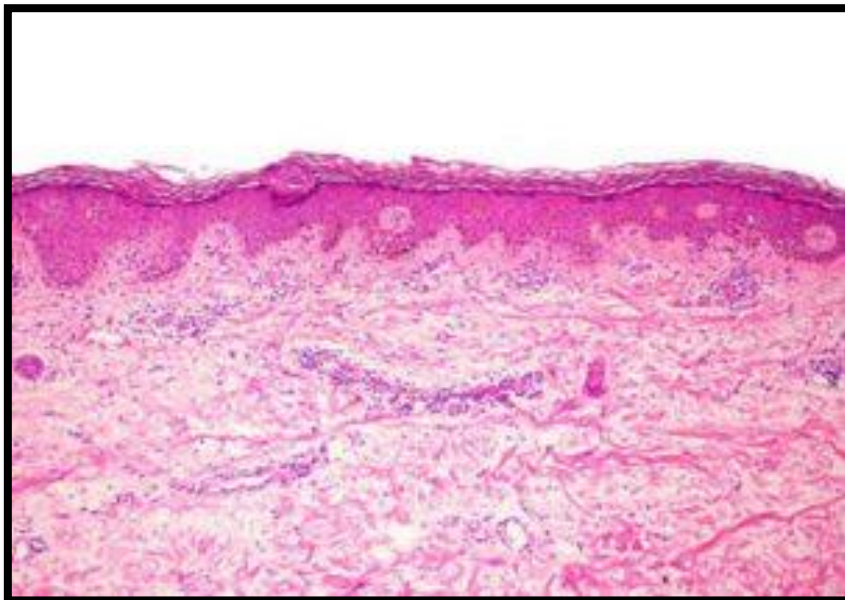


Fig 5: piel con inflamación perivascular de linfocitos, focos de alteración vacuolar de queratinocitos basales; fibrosis papilar con melanófagos. HE, 100 X.

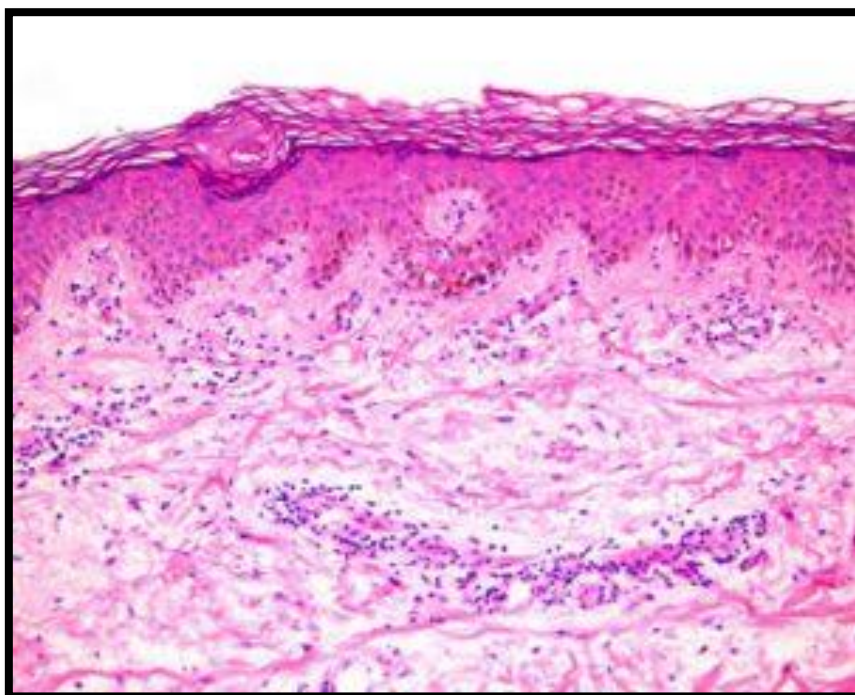


Fig 6: piel con inflamación perivascular de linfocitos, focos de alteración vacuolar de queratinocitos basales; fibrosis papilar con melanófagos. HE, 200 X.

DISCUSIÓN

El primer caso de RAM fija o EFM, fue descrito por Bourns en 1889. El término RAM fijo fue propuesto por Brocq en 1894, para describir un tipo especial de reacción provocada por la antipirina: “*éruption érythémato-pigmentée fixe*”^{1,2}.

La RAM fija representa el 5-10% de todas las reacciones adversas a medicamentos y puede ocurrir en todas las edades, pero tiene mayor prevalencia entre la segunda y la cuarta décadas¹. Esta reacción junto a la erupción maculopapular y la urticaria, son las manifestaciones cutáneas más frecuentes, secundarias a medicamentos³.

La EFM se caracteriza por ser una mácula rojo-violácea, bien definida, circular u ovalada, de uno o varios centímetros, a veces levemente elevada o infiltrada; presenta prurito o ardor, pueden observarse también vesículas o ampollas; en ocasiones compromete mucosa. Cura dejando una mácula hiperpigmentada y se repite en el mismo lugar, entre 6 a 48 horas post-reexposición de la droga. En estas recurrencias, puede agregarse un compromiso buloso, además se pueden ir agregando otras máculas nuevas en otros sitios, las que pasan a ser fijas.

Cuando las lesiones múltiples son bulosas, se habla de EFM bulosa generalizada o RAM fija generalizada⁴. Usualmente son únicas, en raras ocasiones generalizadas, simétricas y el número de lesiones aumenta en cada recurrencia. Los sitios más frecuentemente afectados son: palmas y plantas, cara medial extremidades, abdomen, labios, lengua, mucosa oral y glande².

La fisiopatología todavía no está clara, pero se cree que los linfocitos T CD8+ de la epidermis, podrían jugar un rol principal. Éstos rápidamente generan grandes cantidades de interferón C3. Además, existe un aumento de la expresión de FAS en los queratinocitos, que junto con el aumento del nivel de linfocitos T citotóxicas CD8 +, inducen la apoptosis de queratinocitos, a través de FAS-FAS ligando secundarias a la interacción entre los linfocitos T y los queratinocitos⁵.

Los medicamentos que más frecuentemente producen una EFM son: los ATB, AINES y los hipnóticos como el piroxicam, acetaminofeno e ibuprofenos, ácido acetil salicílico y la clormezanona, entre

otros. Por otro lado, las drogas más comunes en presentar EFM bulosa generalizada son: rifampicina, metronidazol, paracetamol, paclitaxel, eritromicina e ibuprofeno ^{2,5}.

No se encontraron reportes de casos comunicados sobre gemfibrozilo, en la literatura por nosotros consultada. La EFM bullosa generalizada, muchas veces puede confundirse con SSJ o con NET ⁶.

Las diferencias clínicas principales entre la RAM fija generalizada versus SSJ y el NET, se observan en que el compromiso de mucosas y los síntomas sistémicos son menos frecuentes; existe una buena evolución clínica, con rápida curación de las lesiones, que deja una hiperpigmentación residual, la reacción aparece dentro de horas después del inicio de la droga y además es característico de la RAM fija, al presentar eventos previos con lesiones en los mismos sitios anatómicos ².

Diferencias histopatológicas entre estas entidades son difíciles de precisar. Las alteraciones epidérmicas son variables, pudiendo presentar unos pocos queratinocitos necróticos dispersos, hasta necrosis completa de todo el espesor de la epidermis; ambas manifestaciones son indistinguibles, ya sea SSJ, NET o RAM fija. En su estadio plenamente desarrollado puede observarse edema de la dermis papilar, a veces, tan intensa como para justificar la ampolla, un número variable de neutrófilos, eosinófilos y linfocitos, tanto intersticialmente como en forma liquenoide en la dermis alta. Aumento de melanófagos, según la cantidad y nivel de los mismos, puede inferirse el tiempo transcurrido de la ingesta de la droga culpable. Un diagnóstico diferencial histológico es el PLEVA (pitiriasis liquenoide y varioliforme aguda).

La RAM fija presenta un infiltrado inflamatorio que contiene linfocitos, neutrófilos y eosinófilos, que se dispone alrededor de los plexos superficial y profundo. En SSJ y NET el infiltrado es principalmente linfocitario y tiende a localizarse alrededor del plexo superficial ⁶.

En el tratamiento de los casos leves de RAM fija, puede utilizarse corticoides tópicos y antihistamínicos orales; es necesario el uso de corticoides sistémicos, en los casos generalizados ⁵.

En este caso los signos y síntomas, la historia previa de múltiples reacciones, el prurito debido a la primera ingesta de GMZ, la falta de compromiso de mucosas, la recuperación rápida sin complicaciones, la curación con hiperpigmentación y la reacción temporal con el consumo de la droga, nos llevó a considerar el diagnóstico de una RAM fija generalizada bulosa, debido al GMZ. Además el estudio histopatológico fue consistente con el diagnóstico clínico.

El GMZ es una droga reguladora de los niveles de lípidos, usado para el tratamiento de hipercolesterolemias e hipertrigliceridemias. Sus efectos adversos más comunes son: dolor de estómago, acidez, dolor muscular, sensibilidad, debilidad y visión borrosa.

Este caso es muy relevante, ya que, describe uno de los primeros reportes en la literatura de RAM fija asociada a GMZ. Esta droga se prescribe frecuentemente en nuestro país para el tratamiento de las dislipidemias, por lo que es importante conocer todos los efectos adversos, que puede presentar.

REFERENCIAS

1. Sehgal VN, Srivastava G. Fixed drug eruption (FDE): changing scenario of incriminating drugs. *Int J Dermatol* 2006; 45: 897-908.
2. Lee C-H, Chen Y-C, Cho Y-T, Chang C-Y, Chu C-Y. Fixed-drug eruption: A retrospective study in a single referral center in northern Taiwan. *Dermatol Sin* 2012; 30 (1): 11-15.
3. Puavilai S, Choonhakarn C. Drug eruptions in Bangkok: a 1-year study at Ramathibodi Hospital. *Int J Dermatol* 1998; 37: 747-751.

Reacción adversa a medicamentos (RAM) fija generalizada, debido a gemfibrozilo (GMZ). A propósito de un caso - V Vial y Col.

4. Srinivas CR, Lal S, Thirumoorthy M, Sundaram SV, Karthick PS y col. Sunscreen application: Not less, not more. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2006; 72 (4): 306.

5. Rho YK, Yoo KH, Kim BJ, Kim MN, Song KY. A case of generalized fixed drug eruption due to a piroxicam plaster. Clin Exp Dermatol 2010; 35 (2): 204-205.

6. Ada S, Yılmaz S. Ciprofloxacin induced generalized bullous fixed drug eruption. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2008; 74: 511-512.