

# ERUPCIONES MACULOPAPULARES POR FARMACOS

Nikhil Yawalkar: Drug Hypersensitivity. Basel, Karger, 2007

David David García  
Servicio de Alergología  
H.U.V.A - Murcia

David García  
Febrero de 2008

[www.alergomurcia.com](http://www.alergomurcia.com)

## INTRODUCCION

- Son una gran proporción de las reacciones adversas por fármacos
- Afectan 2-3% de pacientes hospitalizados
- Múltiples presentaciones: urticaria, vesículas, erupciones liquenoides, erupción fija por fármacos, eritema exudativo multiforme, Stevens-Johnson, necrólisis tóxica epidérmica

Bigby y col: Drug-induced cutaneous reactions. JAMA 1986; 256: 3358-63  
Hunziker y col: Adverse skin reactions. Allergy 1997; 52: 388-93  
Crowson y col: progress in the understanding of the pathology and Pathogenesis of cutaneous drug eruptions. Am J Clin Dermatol 2003; 4: 407-28

David García  
Febrero de 2008

[www.alergomurcia.com](http://www.alergomurcia.com)

## EPIDEMIOLOGIA

- Urticaria es la erupción más común causada por fármacos
- Los exantemas maculopapulares son el 31-95% de las erupciones cutáneas inducidas por fármacos

Apaydin y col: Drug eruptions. J Eur Acad Dermatol Vener 2000;14:518-20  
Bigby M: Rates of cutaneous reactions to drugs. Arch Dermatol 2001;137:765-70

David García  
Febrero de 2008

[www.alergomurcia.com](http://www.alergomurcia.com)

## FARMACOS CAUSALES

- Virtualmente cualquier fármaco puede causarlo
- Antibióticos ( $\beta$ -lactámicos, sulfonamidas), anticonvulsivantes, alopurinol y AINEs son la causa más frecuente
- Otras causas comunes: benzodiazepinas, captopril, fluroquinolonas, oro, litio, hipoglicemiantes orales, quinidina, diuréticos tiazídicos

Nigen y col: Epidemiology of hypersensitivity drug reactions. J Drugs Dermatol 2003;2:278-99  
Gomes y col: Epidemiology of Hypersensitivity drug reactions. Curr Opin Aller Clin Immun 2005;5:309-16

David García  
Febrero de 2008

[www.alergomurcia.com](http://www.alergomurcia.com)

## COFACTORES

- Infecciones virales (VIH, VEB, CMV)
- Enfermedades preexistentes (enfermedades del tejido conectivo)
- Más frecuente en mujeres
- Más frecuente en ancianos
- Factores genéticos (HLA-B\*5701 en abacavir) o posiblemente el metabolismo de algunos fármacos (TNF-alfa en carbamacepina) se han asociado
- Tratamientos con múltiples fármacos, a altas dosis, intermitentes o repetidos

David García  
Febrero de 2008

[www.alergomurcia.com](http://www.alergomurcia.com)

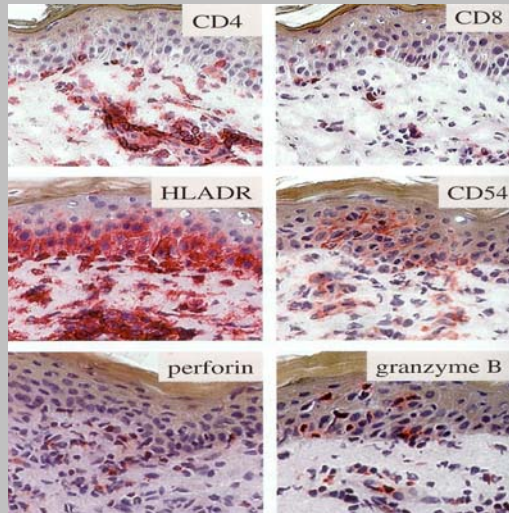
## FISIOPATOLOGIA

- Son reacciones tipo B (“bizarra”), impredecibles, susceptibilidad individual
- Mecanismos inmunológicos como reacción de hipersensibilidad celular retardada (subtipo de tipo IV)
- Células T citotóxicas (CD4+ y CD8+) son las dominantes en estas erupciones
- Células dendríticas, macrófagos y eosinófilos son también encontrados en el infiltrado celular
- En exantemas ampollosos severos se observan además aumento de CD56+ y NK. Importante papel de los CD8+
- Expresión de moléculas de adhesión como selectina P y E, células de adhesión plaquetaria y moléculas de adhesión intercelular (ICAM)
- Expresión de complejo mayor de histocompatibilidad clase II e ICAM son encontrados en queratinocitos y células dendríticas, las cuales pueden presentar el fármaco a los linfocitos T
- Un 20% de los linfocitos T infiltrantes expresan perforinas y granzima B que activan NK para formar poros en las membranas y degradan su ADN

Lerch y col: The immunological and clinical spectrum of delayed drug-induced exanthems. *Curr Opin Aller Clin Immunol* 2004;11:411-19  
Yawalkar y col: Infiltration of cytotoxic T cells in drug-induced cutaneous eruptions. *Clin Exp Allergy* 2000;30:847-55

David García  
Febrero de 2008

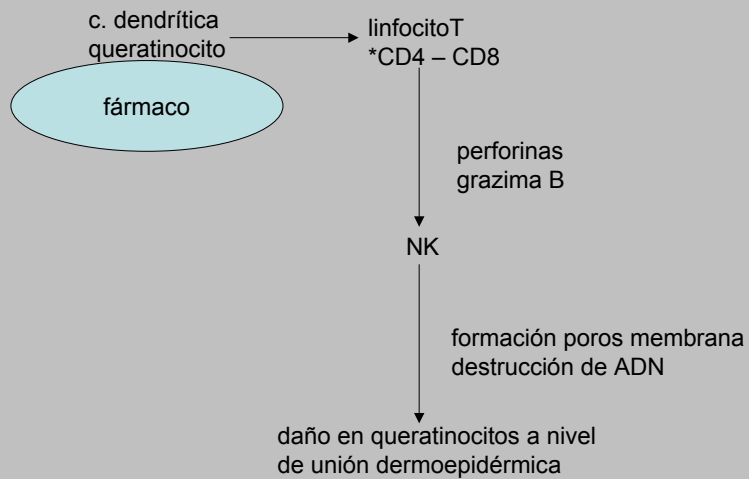
[www.alergomurcia.com](http://www.alergomurcia.com)



Pichler WJ(ed):Drug Hypersensitivity,Basel,Karger,2007

David García  
Febrero de 2008

[www.alergomurcia.com](http://www.alergomurcia.com)



David García  
Febrero de 2008

[www.alergomurcia.com](http://www.alergomurcia.com)

# PRESENTACION CLINICA

Característicamente máculas color rojo (más o menos) que pueden desarrollar un rash maculopapular y progresivamente confluyente



Pichler WJ(ed):Drug Hypersensitivity.Basel,Karger,2007

David García  
Febrero de 2008

[www.alergomurcia.com](http://www.alergomurcia.com)

- Las lesiones pueden ser morbiliformes, rubeliforme o escarlatiniforme; semejando exantemas víricos o bacterianos
- Pueden ser polimórficas con parte urticarial, purpúrica, anular o policíclicas



Pichler WJ(ed):Drug Hypersensitivity.Basel,Karger,2007

David García  
Febrero de 2008

[www.alergomurcia.com](http://www.alergomurcia.com)

- El rash suele iniciar en el tronco, cuello y extremidades superiores para posteriormente extenderse simétricamente hacia abajo
- Las lesiones pueden aparecer también en áreas intertriginosas
- Las palmas de manos, los pies y las membranas son usualmente respetados
- Puede aparecer moderado a severo prurito y fiebre
- Las lesiones en piel suelen aparecer entre 4 y 14 días, pero pueden aparecer tardíamente o incluso pocos días después de suspendida una medicación
- En personas sensibilizadas, si se re-exponen al fármaco desencadenante, las lesiones se desarrollan usualmente entre 1 y 3 días
- La reacción suele desaparecer con descamación entre 1 y 2 semanas después de retirado el fármaco desencadenante
- En algunos casos el exantema puede progresar a eritrodermia o de forma más severa a SjS like, TEN o a un rash medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (DREES)

David García  
Febrero de 2008

[www.alergomurcia.com](http://www.alergomurcia.com)

## DRESS:

- Exantema, fiebre, adenopatías, alteraciones hematológicas (eosinofilia, linfocitos atípicos) y afectación de otros órganos
- Lesiones más infiltrantes
- Apariencia de rash maculopapular con acentuación folicular
- Anticonvulsivantes aromáticos y sulfonamidas son los más frecuentemente implicados

David García  
Febrero de 2008

[www.alergomurcia.com](http://www.alergomurcia.com)

## REACCIONES SEVERAS:

- Dolor o sensación urente en piel
- Afectación de > 60% de superficie piel
- Máculas color rojo oscuro o purpúricas
- Lesiones en diana atípicas
- Ampollas o desprendimiento epidermis (Nikolsky +)
- Afectación de mucosas, edema facial, linfadenopatías, artralgia y fiebre (>40° C)
- Laboratorio: eosinofilia, linfocitos atípicos alteración en pruebas de función hepática

Roujeau y col: Severe adverse cutaneous reactions to drugs. NEJM 1994; 331: 1272-85

David García  
Febrero de 2008

[www.alergomurcia.com](http://www.alergomurcia.com)

## DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

- Infecciones agudas víricas (paramyxovirus, togavirus, enterovirus, adenovirus, VEB, VIH, CMV..) o bacterianas (fiebre escarlatina, sífilis)
- Enfermedades vasculares del colágeno
- Reacciones similares a enfermedad del suero
- Reacción aguda de injerto contra huésped

David García  
Febrero de 2008

[www.alergomurcia.com](http://www.alergomurcia.com)

## DIFERENCIAS DE EXANTEMAS MACULOPAPULARES

### POR FARMACOS

- Aspecto polimórfico
- Lesiones confluentes
- Eosinofilia en sangre
- Personas mayores

### INFECCIOSAS

- Aspecto monomórfico
- Afectación palmoplantar
- Frecuente niños (víricas)



Rubeola



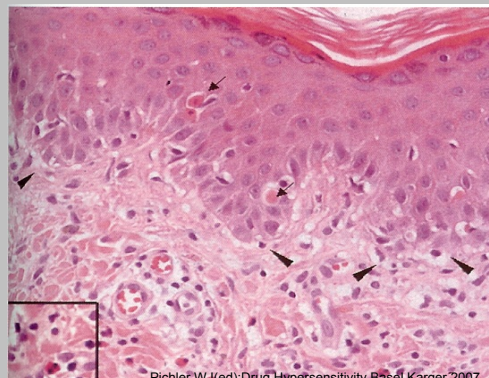
Sífilis

David García  
Febrero de 2008

Pichler WJ(ed):Drug Hypersensitivity.Basel,Karger,2007  
[www.alergomurcia.com](http://www.alergomurcia.com)

## HISTOPATOLOGIA

- Alteración vacuolar de la capa basal típica
- Moderada espongiosis de epidermis inferior
- Infiltración de linfocitos
- Edema intra e intercelular
- Disrupción de la basal
- Infiltrado mononuclear y de eosinófilos



Pichler WJ(ed):Drug Hypersensitivity.Basel,Karger,2007

Fellner y col.Morbilliform eruptions caused by penicillin.J Invest Dermat 1970;55:390-95

David García  
Febrero de 2008

[www.alergomurcia.com](http://www.alergomurcia.com)



## PRUEBAS DIAGNOSTICAS Y DE LABORATORIO

- No hay marcadores de laboratorio para identificarlo específicamente
- Pruebas de laboratorio pueden ayudar a confirmar o descartar el diagnóstico
- Dependiendo de la presentación clínica, severidad y diagnósticos diferenciales; se puede realizar: hemograma completo, pruebas de función hepática y renal, anticuerpos antinucleares y serología para virus o bacterias

David García  
Febrero de 2008

[www.alergomurcia.com](http://www.alergomurcia.com)

- Pruebas epicutáneas (parches) :6 meses después. Util con ciertos fármacos (antimicrobianos, antiepilépticos, cardiovasculares y alopurinol, entre otros). Pueden ser negativos en piel normal y positivos en áreas de piel previamente afectada. Con fármacos poco estandarizados para estas pruebas pueden dar falsos positivos o negativos
- Test de transformación de linfocitos (puede ayudar a determinar el fármaco causante)
- Test de provocación :ocasionalmente. Requiere tratamiento prolongado o altas dosis para dar positivo. Lleva mucho tiempo y puede inducir a más reacciones severas

Barbaud A:Drug patch testing in systemic cutaneous drug allergy.Toxicology 2005;209:209-16  
Pichler y col:The lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug hypersensitivity.Allergy 2004;59:809-20

David García  
Febrero de 2008

[www.alergomurcia.com](http://www.alergomurcia.com)

## TRATAMIENTO

- Retirar el fármaco
- Si no se conoce, retirar los que no sean indispensables o los de inicio reciente

leves	moderados	Severos (generalizada)
•emolientes	•Anti H1 sistémicos •Corticoide tópico	•Adicionar pauta corta de corticoides sistémicos

Si el fármaco implicado es de suma importancia para el paciente:

- en reacciones leves es posible tratarla sin suspenderlo con monitorización estricta por marcadores que indiquen mayor severidad (algunas reacciones pueden progresar a severas)
- La desensibilización puede considerarse (mejor en reacciones inmediatas)

David García  
Febrero de 2008

[www.alergomurcia.com](http://www.alergomurcia.com)

## CONCLUSIONES

- La severidad de las EMP por fármacos es variable
- El diagnóstico se basa principalmente en la historia clínica detallada que correlaciona temporalmente el inicio del cuadro con la administración de un fármaco y con la morfología y distribución de las lesiones
- Informar al paciente claramente el nombre del fármaco causal, forma de identificarlo, posible reactividad cruzada y cuales puede tomar con seguridad en el futuro

David García  
Febrero de 2008

[www.alergomurcia.com](http://www.alergomurcia.com)



Rash tardío por ampicilina



Exantema morbiliforme por penicilina



Exantema generalizado por pirazonas

David García  
Febrero de 2008

[www.alergomurcia.com](http://www.alergomurcia.com)

Hernández J. Manual práctico de alergia a fármacos, 2005



Exantema fijo por barbitúricos



Eritrodermia simple por Trimetoprim sulfametoxazol



Dermatitis exfoliativa por alopurinol

David García  
Febrero de 2008

[www.alergomurcia.com](http://www.alergomurcia.com)

Hernández J. Manual práctico de alergia a fármacos, 2005



Síndrome de Lyell por  
Pirazonas y sulfamidas

Stevens Johnson like  
por sulfamidas



Hernández J. Manual práctico de alergia a fármacos, 2005

David García  
Febrero de 2008

[www.alergomurcia.com](http://www.alergomurcia.com)