



NET POR DILTIAZEM

Esther Fernández Calvo

MIR R3 Alergología

HOSPITAL REINA SOFÍA MURCIA

CASO CLÍNICO

- Sexo: Mujer
- Edad: 66 años.
- No HTA, no DLP, no DM.
- Obesidad.
- Síndrome depresivo en tto con Mirtazapina.
- IQ: Colecistectomía.
- No enfermedades alérgicas previas conocidas.



INGRESO 10/01/2007

- Quince días antes, la paciente comienza con cuadro de tos y expectoración, aumento progresivo de su disnea habitual, fiebre de 39°C, y los días previos presentaba palpitaciones.
- Ingreso: T^a 39°C, FC 140 lpm, TA 120/60, SatO₂ 88%, AC arrítmica, AP hipoventilación y sibilancias bilaterales. Resto de la exploración física normal.
- Rx Tórax: Ligera elevación del HD izquierdo, aumento de la trama intersticial, no condensaciones.
- ECG: FA a 140 lpm.
- BQ: Glu 125, GPT 44, resto normal.
- HG: 14.200 leucocitos con fórmula normal, resto normal.



- Ingresa por cuadro de ACxFA + Bronquitis aguda.
- Se inicia tratamiento con:
 - Furosemida
 - Diltiazem
 - Digoxina
 - Levofloxacino
 - Acenocumarol
 - Cloperastina
 - N-acetil cisteina
 - Bromazepam
 - Mirtazapina



INGRESO 24-01-2007

- La paciente comienza con erupción maculopapular, primero eritematosa y luego de color púrpura, descamativa, que comenzó en la cabeza, el cuello y parte superior del tronco y luego progresó afectando el resto de la piel.

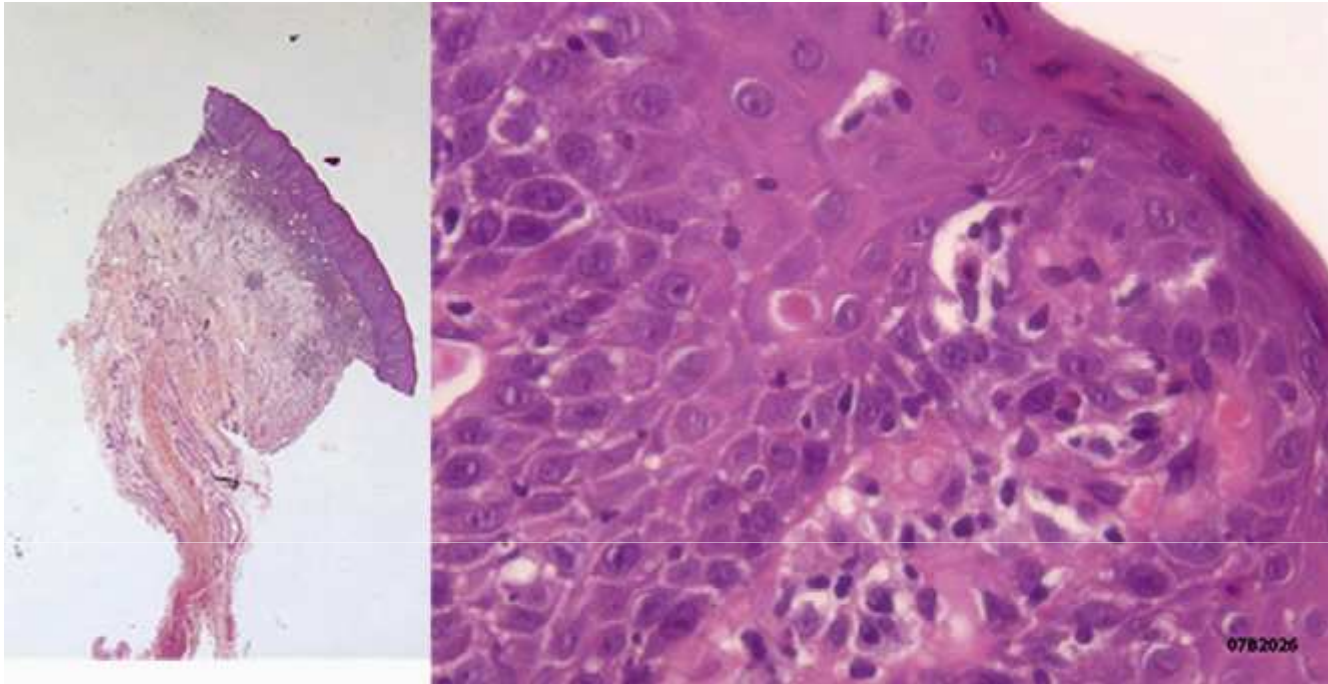


- A pesar de suspender todos los medicamentos, aparecieron algunas lesiones pustulosas (en la espalda), y grandes lesiones de ampollas y zonas de desprendimiento, afectando el tronco, los brazos y las piernas. También presentaba lesiones en la mucosa oral.









H&E50×: Epidermis con hiperqueratosis y acantosis, con una ampliación de las crestas interpapilares y fusión, asociada con denso infiltrado inflamatorio en una banda superficial.

H&E200×: Imagen detallada de la lesión anterior que muestra la unión dermis-epidermis con la presencia de múltiples cuerpos apoptóticos Civatte.



- Se instauró tratamiento con **Clorfenamina** y **Metilprednisolona** i.v. en dosis de 120 mg/día.



- Dada la evolución progresiva de las lesiones, y por temor de un cuadro más grave (Síndrome de Stevens-Johnson o Necrólisis Epidérmica Tóxica), se decidió añadir **Ciclosporina** 300 mg/día, i.v. durante los primeros tres días y v.o. a partir de entonces.



- Veinticuatro horas después de comenzar el tratamiento con Ciclosporina, la progresión de la erupción de la piel se detuvo, con mejoría progresiva de las lesiones y la curación completa en aproximadamente **dos semanas**.
- Se fueron disminuyendo las dosis tanto de la Ciclosporina como de los Esteroides, suspendiéndose en **dos semanas**.



INGRESO 21/02/2007

- Una semana después de haber remitido el cuadro anterior, coincidiendo con un proceso febril, la paciente comienza de nuevo con una erupción maculopapulosa generalizada leve.
- Se había añadido al tratamiento Imipenem 48 horas antes.
- Remitió el 26/02/2007 tras la retirada de la medicación, y al asociar antihistamínicos y esteroides a dosis bajas.



○ Estaba en tratamiento con:

- Ampicilina
- Mirtazapina
- Fraxiparine
- Digoxina
- Espironolactona
- Verapamilo
- Ranitidina
- Paracetamol
- Nistatina
- Risperidona
- Lorazepam



- Dada la gran cantidad de fármacos involucrados, algunos de los cuales podrían ser necesarios para la paciente posteriormente, se decidió llevar a cabo las pruebas de provocación a medicamentos.



- Se consideró que el **Levofloxacino** y la **Furosemida** eran los fármacos que con mayor probabilidad podrían haber causado el cuadro, por lo que se decidió excluirlos del estudio.



- Prick y prueba intradérmica con PPL, MMD, Penicilina, Imipenem y Ampicilina, con resultado NEGATIVO.
- Prueba de provocación intramuscular con Imipenem y subcutánea con Fraxiparina, con resultado NEGATIVO.
- Pruebas epicutáneas con los otros fármacos, con resultado NEGATIVO.



- Se realizan pruebas de provocación a medicamentos comprobándose TOLERANCIA a dosis terapéuticas con:

- ✓ Ampicilina
- ✓ Mirtazapina
- ✓ Digoxina
- ✓ Espironolactona
- ✓ Verapamilo
- ✓ Ranitidina
- ✓ Paracetamol

- ✓ Nistatina
- ✓ Risperidona
- ✓ Lorazepam
- ✓ Acenocumarol
- ✓ Cloperastina
- ✓ N-acetil cisteína
- ✓ Bromazepam



- Un día después de la provocación oral con **30 mg de Diltiazem**, la paciente comenzó con una erupción maculopapular generalizada, de las mismas características que el cuadro inicial.



- Se decide ingreso hospitalario, y se inicia tratamiento con **Metilprednisolona** 60 mg/día y **Ciclosporina** 200 mg/día, que se mantuvieron durante siete días con dosis decrecientes, cediendo el cuadro en tres días, sin otras lesiones más graves.



- **Provocación con Diltiazem fue POSITIVA.**
- Se decide realizar a continuación provocación con Levofloxacino y Furosemida, con resultado NEGATIVO.



**NECROLYSIS EPIDÉRMICA TÓXICA
SECUNDARIA A DILTIAZEM**



REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS (RAM)

- OMS: Respuesta inadecuada o de lesión por un medicamento utilizado como profilaxis, diagnóstico, o tratamiento, cuando este se administra en la dosis adecuada.
- Constituyen un problema muy frecuente en la salud pública.
- Muy difícil determinar la frecuencia.
- 10-20% pacientes hospitalizados.
- 7% población general.



TIPO A:

- ❖ 85-90%.
- ❖ Predecibles.
- ❖ Dependientes de dosis.
- ❖ Relacionadas con las acciones farmacológicas del medicamento.

TIPO B:

- ❖ 10-15%.
- ❖ Impredecibles.
- ❖ Independientes de dosis y de la acción farmacológica del fármaco.
- ❖ Mecanismo inmunológico: Se denominan **Reacciones de Hipersensibilidad.**



REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD SEGÚN TIEMPO DE APARICIÓN

- **INMEDIATAS:** En la primera hora tras la exposición. Cuadros clínicos más frecuentes: urticaria, angioedema, asma, hipotensión, edema laríngeo y anafilaxia.
- **ACELERADAS:** Entre 1 y 72 horas tras la exposición. Las manifestaciones clínicas son similares a las inmediatas.
- **TARDÍAS:** Después de 72 horas. Comprende rash morbiliforme, nefritis intersticial, anemia hemolítica, neutropenia, trombocitopenia, enfermedad del suero, fiebre, SSJ y dermatitis exfoliativa.



REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD SEGÚN MEC. INMUNOLÓGICO

CLAS E	TIPO	MEDIADOR	EJEMPLO
I	Alérgica	IgE, mastocitos basófilos	Alergia a Penicilina
II	Citotóxica	Complemento IgG-IgM	Anemia hemolítica
III	Complejos inmunes	Complemento IgG-IgM	Enfermedad del suero
IV	Hipersensibilidad retardada	Linfocitos T	Rash morbiliforme



REACCIÓN TIPO I: INMEDIATA O ANAFILÁCTICA

- Requieren una fase de sensibilización previa que dé lugar a la presencia de IgE específica, que se fijará a mastocitos y basófilos en una nueva exposición.
- Síntomas aparecen a los pocos minutos.
- Los más frecuentes prurito, urticaria y/o angioedema. Las formas más graves se acompañan de síntomas respiratorios, digestivos y/o hipotensión. Puede evolucionar a shock y muerte.
- Ej: Penicilinas, Sulfamidas, Insulina, Enzimas.



REACCIÓN TIPO II: HIPERSENSIBILIDAD CITOTÓXICA O CITOLÍTICA

- Requieren la presencia previa de IgG (y rara vez IgM) contra antígenos medicamentosos depositados sobre las membranas celulares.
- Se produce citólisis secundaria a la acción del complemento o por fagocitosis de macrófagos a través de opsonización.
- La clínica más frecuente es la agranulocitosis, citopenia hemolítica o nefritis intersticial.
- Son reacciones poco frecuentes, y se ven en individuos tratados con dosis elevadas, de forma prolongada o recurrente.
- Ej: Metamizol, Fenilbutazona, Sulfamidas, Metildopa, antiepilépticos y quinina.



REACCIÓN TIPO III: HIPERSENSIBILIDAD POR INMUNOCOMPLEJOS

- Se produce una formación de complejos inmunes que se fijan en la superficie de órganos, activando anafilotoxinas del complemento, que llevan a un aumento de la permeabilidad vascular e inflamación local.
- Clínicamente se expresa como una enfermedad del suero, un síndrome lúpico o una vasculitis.
- Ej: Penicilinas, Sulfamidas y Fenitoína.



REACCIÓN TIPO IV: HIPERSENSIBILIDAD CELULAR

- Están mediadas por Linfocitos T activados previamente sensibilizados.
- Clínicamente se presentan lesiones cutáneas, ya que la piel es un depósito de Linfocitos T.
- Son reacciones que requieren tiempo (desde horas a días tras la exposición al antígeno) para que se desarrolle la activación y expansión de las células T, de ahí que también se denominen reacciones retardadas por hipersensibilidad.



Reacciones tipo IVa:

- Mediadas por linfocitos Th1, con secreción de INF- γ ; TNF α , e IL-18, y activación de macrófagos.
- Dermatitis de contacto: es una reacción por fármacos de aplicación tópica que se caracteriza por eritema con vesículas o flictenas que evolucionan a costras.



Reacciones tipo IVb:

- Secundarias a una respuesta Th2, con secreción de IL-4, IL-5, IL-13; que desencadenan síntesis de IgE, e IgG4, desactivación de macrófagos y respuesta de mastocitos y basófilos.
- Exantemas morbiliformes: erupción maculopapulosa que tienden a confluir, donde palmas, plantas y cara están preservadas y no hay lesiones urticariales.
- Síndrome de hipersensibilidad inducido por fármacos (DRESS): Reacción grave con exantema cutáneo e hipertermia, que puede presentar fallo multiorgánico.



Reacciones tipo IVc:

- Implicadas células T efectoras citotóxicas, capaces de migrar al tejido inflamado y matar o inducir apoptosis de células tisulares como hepatocitos o queratinocitos.
- Síndrome de Stevens-Johnson (SJS) / Necrolisis Epidérmica Tóxica (NET): Reacciones con mortalidad elevada caracterizadas por fiebre alta, lesiones bullosas mucocutáneas con necrosis y despegamiento de la epidermis.

<10% SJS

10-30% SJS-NET

>30% NET



Reacciones tipo IVd:

- Inflamación neutrofílica estéril mediada por células T.
- Pustulosis exantemática generalizada aguda.

