

Necrólisis epidérmica tóxica asociada al aumento de dosis de carbamacepina: presentación de un caso en un paciente geriátrico

Toxic Epidermal Necrolysis Associated with Increased Carbamazepine Dose: Case Report in Geriatric Patient

Recibido: 06 Abril 2020 | Aceptado: 17 Abril 2020

MARÍA MANUELA MORENO ECHEVERRY^a

Unidad de Geriátrica, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia. Instituto de Envejecimiento, Pontificia Universidad Javeriana, Colombia

SANDRA MILENA CAICEDO CORREA

Unidad de Geriátrica, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia

DIEGO ANDRÉS CHAVARRO-CARVAJAL

Unidad de Geriátrica, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia. Semillero de Neurociencias y Envejecimiento, Instituto de Envejecimiento, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

^a Autora de correspondencia: mmorenoe@javeriana.edu.co

Cómo citar: Moreno Echeverry MM, Caicedo Correa SM, Chavarro-Carvajal DA. Necrólisis epidérmica tóxica asociada al aumento de dosis de carbamacepina: presentación de un caso en un paciente geriátrico. Univ. Med. 2020;61(4). <https://doi.org/10.11144/Javeriana.umed61-4.necr>

RESUMEN

Introducción: El síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica son reacciones cutáneas severas que se caracterizan por el daño de la epidermis y la afectación de las mucosas. Los síntomas inician de 4 a 28 días después del inicio del medicamento. En este caso, la reacción adversa se presentó posterior a un aumento de la dosis de carbamacepina. Si bien se ha descrito poco esta asociación, es importante que el personal de salud la conozca, pues el retiro oportuno tiene implicaciones pronósticas importantes. **Métodos y resultados:** Se describe el caso de una mujer de 79 años de edad con demencia frontotemporal e insomnio, manejada con carbamacepina y con un ajuste de dosis a los 8 días, con lo que presentó síndrome de Stevens-Johnson con rápida progresión a necrólisis epidérmica tóxica. **Conclusiones:** La identificación del agente causal es vital en pacientes con toxicodermias y no se debe descartar como agente etiológico un medicamento previamente tolerado por el paciente.

Palabras clave

efectos colaterales y reacciones adversas relacionadas con medicamentos; síndrome de Stevens-Johnson; carbamacepina; hipersensibilidad a las drogas; anciano.

ABSTRACT

Introduction: Stevens Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN) are rare, uncommon dermatological reactions usually associated with drug use. They are characterized by damage and detachment of the epidermis, with involvement of mucous membranes. Usually the onset of symptoms 4-28 days after the start of the medication.

In the present case, the adverse reaction occurred after the increase in the dose of carbamazepine. Although this association has been poorly described in the literature, it is important that health personnel know about this, since the timely withdrawal of the causative agent has prognostic importance. **Methods and results:** This article describe the case of a 79-year-old patient with frontotemporal dementia, treated with carbamazepine and subsequently with dose adjustment at 8 days presented SJS with rapid progression to TEN. **Conclusions:** The identification of the causative agent is vital in patients with toxicodermas and a medication previously tolerated by the patient should not be ruled out as an etiological agent.

Keywords

drug-related side effects and adverse reactions; Stevens-Johnson syndrome; carbamazepine; drug hypersensitivity; aged.

Introducción

El síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET) son reacciones adversas mucocutáneas severas poco frecuentes, con una incidencia mundial de uno a dos casos por millón, y una incidencia un poco mayor en pacientes mayores de 64 años de edad, siendo de hasta de 9,4 casos por millón (1,2). Generan necrosis extensa, desprendimiento de la epidermis y, usualmente, son inducidas por medicamentos (3). El SSJ y la NET hacen parte de un espectro continuo de la misma patología y se superponen; se diferencian por la severidad estimada según el porcentaje de superficie corporal afectada: menos del 10 % y más del 30 %, respectivamente (1,4). Estas reacciones tienen como etiología el uso de algunos medicamentos, tóxicos, agentes infecciosos o varios, sobre una susceptibilidad genética de base. Sin embargo, los factores predisponentes no se han identificado totalmente (5).

Comúnmente, los medicamentos asociados con estas reacciones son las sulfonamidas: fenobarbital, carbamazepina, lamotrigina, alopurinol, entre otras (6,7). De estos, la carbamazepina se asocia como desencadenante del 18 % de los casos, según una revisión sistemática realizada en la India (8). Los síntomas pueden aparecer de una a tres semanas tras el inicio del medicamento causal (9). Sin embargo, en este caso, la reacción adversa

se presentó después de que se le aumentara la dosis de carbamazepina a una paciente que venía recibiendo dicho medicamento, sin complicaciones. Si bien esta asociación ha sido poco descrita en la literatura —y este es el primer caso descrito en Colombia—, es importante que el personal de salud conozca dicha asociación, ya que el retiro oportuno del agente causal tiene implicaciones pronósticas para el paciente.

Presentación del caso

El caso corresponde a una mujer de 79 años de edad con antecedente de demencia frontotemporal variante comportamental, con dependencia total para sus actividades básicas de la vida diaria e insomnio persistente, quien como comorbilidades presentaba hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, hipotiroidismo y miastenia grave en remisión. Se encontraba en manejo con enalapril, carvedilol, ácido acetil salicílico, levotiroxina, quetiapina y carbamazepina (400 mg/día) desde hacía dos meses. Esta última, por indicación de psiquiatría. Como otros antecedentes positivos, la paciente había sido llevada a varicosafenectomía y timentomía, y su última hospitalización había sido siete meses atrás, por agudización de sus síntomas comportamentales, y no presentaba alergias ni antecedentes tóxicos.

Ocho días previos a la consulta al servicio de urgencias, se le había incrementado la dosis de carbamazepina, por respuesta parcial, sin cambios adicionales en los demás medicamentos. Al ingreso a urgencias se refirió la aparición súbita de un sarpullido maculopapular generalizado, con afectación inicial en la cara y posterior extensión a las extremidades y el tronco. Tras la valoración médica y la realización de exámenes paraclínicos, sin alteraciones, se le dio egreso a la mujer con diagnóstico de reacción alérgica inespecífica versus eruptiva viral no complicada, y se le formuló un antihistamínico. Tres días después, reingresó por aumento de las lesiones cutáneas, fiebre y alodinia.

En el examen físico del reingreso se encontraba en regular estado general, deshidratada y algica.

En la inspección facial se evidenciaba secreción ocular amarillenta, inyección conjuntival, edema bpalpebral bilateral, labios fisurados, mucosa oral con varias ampollas y erosiones. El tronco y las extremidades tenían incontables placas eritematosas edematosas en diana, algunas con ampollas, varias con pérdida de la epidermis y signo de Nikolski positivo (figura 1), y en los genitales tenía algunas ampollas. En el examen neurológico estuvo alerta, desorientada, con inquietud motora. La escala SCORTEN se calculó en 2.

Figura 1

Placas eritematosas edematosas en el tronco



Por un aumento reciente de dosis, características clínicas y afectación del 10 % de la superficie corporal, se diagnosticó a la mujer con un SSJ secundario a carbamacepina. Como medidas terapéuticas se le retiró la carbamacepina y se hospitalizó, a cargo del servicio de geriatría. Se iniciaron medidas generales de soporte y aislamiento por contacto. Fue valorada por el servicio de dermatología, que indicó un corticoide sistémico de 1 mg/kg al día, fórmula magistral vía oral y betametasona tópica. El servicio de oftalmología diagnosticó blefarconjuntivitis bacteriana bilateral, e indicó antibiótico y corticoide tópico. Durante la hospitalización, presentó un pico febril con leucopenia, y se le tomaron hemocultivos. También fue valorada por el servicio de infectología y se le indicó el inicio de cubrimiento antimicrobiano con oxacilina. Por aislamiento de *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus hominis*

meticilino resistentes, se escalonó el antibiótico a vancomicina.

La mujer tuvo una evolución rápida de las lesiones cutáneas con pérdida epidérmica, que superaron el 30 % de la superficie corporal, por lo que se consideró la progresión a NET. Durante la hospitalización, recibió atención multidisciplinaria, manejo de lesiones en piel bajo protocolo de paciente quemado, aislamiento de contacto y vendajes vaselinados en áreas expuestas. Luego de esto, presentó una evolución clínica favorable, por lo que se le dio egreso en buenas condiciones, con seguimiento por consulta externa, sin evidencia de secuelas.

Discusión

Aproximadamente, del 5 % al 8 % de los pacientes hospitalizados experimentan una reacción adversa a los medicamentos, siendo el SSJ/NET, el exantema pustuloso agudo generalizado y el síndrome de erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos reacciones cutáneas severas poco frecuentes asociadas con medicamentos de uso frecuente (9,10). Con regularidad, la carbamacepina se ha documentado como un medicamento asociado con el SSJ en adultos, al haberse encontrado una incidencia de 14 por cada 100.000 habitantes en Estados Unidos (11).

La mortalidad del SSJ/NET es aproximadamente de un 23 % a las 6 semanas y de un 34 % al año. Según datos de una cohorte europea, la severidad de la reacción es el factor de riesgo más importante de mortalidad en los primeros 90 días (12). La edad y las comorbilidades se han considerado un factor de riesgo independiente relacionado con la mortalidad. Las complicaciones, como falla multiorgánica y septicemia, con frecuencia conducen a la muerte (2). Mahar et al. (13), en un estudio retrospectivo con pacientes mayores de 70 años, encontraron una mortalidad del 57 %.

Generalmente, la presencia del SSJ/NET es secundaria al inicio del medicamento (9). En el caso presentado, la reacción se produce por un

aumento en la dosis de carbamacepina. En un caso similar, tres semanas después del aumento de la dosis del medicamento, en un niño de 5 años de edad, con antecedente de síndrome convulsivo en terapia con carbamacepina, aparecieron síntomas característicos SSJ/NET (13). Por lo tanto, no se debe descartar como agente etiológico un medicamento previamente tolerado por el paciente.

En cuanto a la fisiopatología, si bien no se ha dilucidado el mecanismo fisiopatológico del SSJ, se plantea una reacción de hipersensibilidad mediada por la expansión clonal de los linfocitos T CD8, a través del complejo mayor de histocompatibilidad tipo I. Los linfocitos ejercen una toxicidad específica contra los linfocitos B autólogos y contra los queratinocitos, con posterior apoptosis de los últimos (3). Tras la apoptosis, se dan manifestaciones oculares del SSJ/NET, como inflamación y pérdida del epitelio de la superficie ocular. Hallazgos frecuentes son hiperemia conjuntival, inflamación de la superficie ocular, formación de seudomembranas, úlceras o perforaciones corneales. Las secuelas son fotosensibilidad crónica y ojo seco (14,15).

El diagnóstico de toxicodermias es eminentemente clínico, y ante la presencia de ampollas con afectación de las mucosas, los diagnósticos diferenciales son SSJ o NET, según el grado de extensión. En el caso de nuestra paciente, la afectación de más del 30 % de su superficie corporal configuró el diagnóstico de NET (10). Según la literatura, las manifestaciones clínicas del SSJ/NET están dadas por síntomas inespecíficos, fiebre, malestar general, aparición de lesiones dermatológicas, sarpullido maculopapular o lesiones eritematosas localizadas preferiblemente en el tronco (9).

Se describen lesiones típicas en diana, con centro eritematoso y lesiones atípicas, donde se presenta eritema sin edema y una ampolla central; las segundas confluyen generando lesiones secundarias (erosiones), con apariencia de quemadura de segundo grado. En las mucosas hay erosiones, especialmente en la boca, los labios, las conjuntivas y los genitales. Todo esto genera pérdida de líquidos y alto riesgo de infecciones bacterianas (8,16,17).

Deben tenerse en cuenta los principales cuadros cutáneos severos como diagnóstico diferencial del SSJ/NET. Entre estos, el eritema multiforme mayor, que al igual que el SSJ se caracteriza por lesiones eritematosas; sin embargo, en el primero las lesiones se localizan con mayor frecuencia en la cavidad oral, además de su etiología infecciosa ampliamente descrita. Otros diagnósticos diferenciales son: síndrome de hipersensibilidad y síndrome de reacción por drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos (18,19).

La principal estrategia terapéutica consiste en la identificación y retiro temprano del medicamento causal, ya que un retraso excesivo puede condicionar un aumento importante en la mortalidad, hasta del 34 % al año (12). En el presente caso, gracias a un alto índice de sospecha, se consideró como desencadenante el incremento de la dosis de carbamacepina, previamente tolerada por la paciente, pero a una menor dosis.

En un estudio retrospectivo de Chantaphakul et al. (20), después del seguimiento a un grupo de pacientes con SSJ y NET hospitalizados, los autores encontraron que entre los grupos, sobrevivientes y no sobrevivientes, los factores edad, mayor de 70 años y afectación mayor al 20 % de la superficie corporal, tuvieron mayor impacto sobre la mortalidad. Además, observaron que aumentó la supervivencia el tratamiento, durante tres a diez días, con corticosteroide sistémico intravenoso.

Medidas adicionales al tratamiento son: suspensión del medicamento causante de SSJ/NET, manejo del paciente en una institución especializada, si es necesario en una unidad de quemados o cuidados intensivos. Por riesgo elevado de infecciones, se debe aislar el paciente para disminuir la posibilidad de contraer alguna infección (8,16,17). Otras medidas incluyen el uso de dispositivos que promuevan el cuidado de lesiones en piel como colchones neumáticos y sábanas antiadherentes. También, como en el caso reportado, control de líquidos, soporte nutricional y manejo del dolor (12, 20). Igualmente, es de resaltar la importancia del trabajo multidisciplinario, en el contexto de

un paciente anciano, donde a partir de una situación basal se identifican factores que se deben intervenir y se plantean estrategias que disminuyan el tiempo de estancia y el menor deterioro funcional hospitalario (21).

Como se mencionó, Chantaphakul et al. (20) observaron un aumento en la supervivencia usando corticosteroides sistémicos. Por otro lado, un metanálisis reciente sugiere que el uso de inmunoglobulinas intravenosas no reduce de manera significativa la mortalidad, en comparación con pacientes en manejo de soporte (22). A estos dos tratamientos se les pueden sumar el uso de ciclosporina, ciclofosfamida e inhibidores de necrosis tumoral. Pero aún no hay evidencia contundente que respalde alguna de estas opciones (3, 20).

Conclusión

Un diagnóstico temprano y adecuado es vital. Identificar el agente etiológico, retirar el medicamento causal y prevenir complicaciones potenciales del SSJ/NET, disminuiría el deterioro del paciente y los costos de hospitalización. Es de resaltar la evolución favorable de la paciente del caso, pese a su edad, comorbilidades y extensión de la afectación cutánea, características que le adjudicaban un mal pronóstico, sin comprometer su funcionalidad basal meses después del alta. Adicionalmente, la detección temprana impacta de forma positiva en la calidad de vida y pronóstico general de pacientes con dicha patología. Por lo tanto, no se debe descartar como agente etiológico un medicamento tolerado antes por el paciente, ya que modificaciones en sus dosis pueden desencadenar reacciones adversas cutáneas severas, como la descrita aquí.

Referencias

1. Lee HY, Walsh SA, Creamer D. Long term complications of Stevens-Johnson syndrome/Toxic epidermal necrolysis (SJS/TEN): the spectrum of chronic problems in patients who survive an episode of SJS/TEN

necessitates multi-disciplinary follow up. *Br J Dermatol.* 2017 Feb 1; 177(4):924-935. <https://doi.org/10.1111/bjd.15360>

2. White KD, Abe R, Ardern-Jones M, Beachkofsky T, Bouchard C, Carleton B, et al. SJS/TEN 2017: building multidisciplinary networks to drive science and translation. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(1):38-69. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.11.023>

3. Harr T, French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2010 Dec 16;5:39. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-5-39>

4. 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. <https://doi.org/10.1001/archderm.1993.01680220104023>

5. Mockenhaupt M. The current understanding of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2011 Nov;7(6):803-13; quiz 814-5.

6. Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, Naldi L, Halevy S, Bouwes Bavinck JN, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR-study. *J Invest Dermatol.* 2008 Jan;128(1):35-44. <https://doi.org/10.1038/sj.jid.5701033>

7. Levi N, Bastuji-Garin S, Mockenhaupt M, Roujeau J-C, Flahault A, Kelly JP, et al. Medications as risk factors of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children: a pooled analysis. *Pediatrics.* 2009

- Feb;123(2):e297-304. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-1923>
8. Patel TK, Barvaliya MJ, Sharma D, Tripathi C. A systematic review of the drug-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Indian population. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2013 Jan 5;79(3):389. <https://doi.org/10.4103/0378-6323.110749>
9. Pudukadan D, Thappa DM. Adverse cutaneous drug reactions: clinical pattern and causative agents in a tertiary care center in South India. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* [internet]. 2004 Feb;70(1):20-4. Disponible en: <http://www.ijdv.com/text.asp?2004/70/1/20/6813>
10. Doshi MS, Patel PP, Shah SP, Dikshit RK. Intensive monitoring of adverse drug reactions in hospitalized patients of two medical units at a tertiary care teaching hospital. *J Pharmacol Pharmacother*. 2012;3(4):308-13. <https://doi.org/10.4103/0976-500X.103687>
11. Avinash A, Amberkar VM, Kunder SK, Madhyastha S, Meenakumari K. Carbamazepine-induced life-threatening Stevens-Johnson syndrome and agranulocytosis: the maiden case. *J Clin Diagn Res*. 2016 Dec;10(12):FD01-3. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2016/23748.9065>
12. Sekula P, Dunant A, Mockenhaupt M, Naldi L, Bouwes Bavinck JN, Halevy S, et al. Comprehensive survival analysis of a cohort of patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol*. 2013 May;133(5):1197-204. <https://doi.org/10.1038/jid.2012.510>
13. Mahar PD, Wasiak J, Gin D, Cleland H, Watters DA. Mortality and length of stay in elderly toxic epidermal necrolysis patients. *Australas J Dermatol*. 2015 Aug;56(3):233-4. <http://doi.org/10.1111/ajd.12268>
14. Sevketoglu E, Hatipoglu S, Akman M, Bicer S. Toxic epidermal necrolysis in a child after carbamazepine dosage increment. *Pediatr Emerg Care*. 2009 Feb;25(2):93-5.
15. Kohanim S, Palioura S, Saeed HN, Akpek EK, Amescua G, Basu S, et al. Acute and chronic ophthalmic involvement in Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis - a comprehensive review and guide to therapy. II. Ophthalmic Disease. *Ocul Surf*. 2016 Apr;14(2):168-88.
16. Haber J, Hopman W, Gomez M, Cartotto R. Late outcomes in adult survivors of toxic epidermal necrolysis after treatment in a burn center. *J Burn Care Rehabil*. 2005 Feb;26(1):33-41. <https://doi.org/10.1097/01.bcr.0000150215.78220.79>
17. Mockenhaupt M. Severe drug-induced skin reactions: clinical pattern, diagnostics and therapy. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2009 Feb;7(2):142-60; quiz 161-2.
18. Fernández Brizuela E de J, Morales Díaz F. Síndrome de Stevens-Johnson: presentación de un caso. *Rev Arch Méd Camagüey* [internet]. 2011 Jun;15(3):600-9. <http://www.revistaamc.sld.cu/index.php/amc/article/view/42>
19. Choudhary S, McLeod M, Torchia D, Romanelli P. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome. *J Clin Aesthet Dermatol* [internet]. 2013 Jun;6(6):31-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3718748/>
20. Chantaphakul H, Sanon T, Klaewsongkram J. Clinical characteristics and treatment outcome of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Exp Ther*

Med. 2015 Aug;10(2):519-24. <https://doi.org/10.3892/etm.2015.2549>

21. Lozano Rengifo MJ, Chavarro Carvajal DA. Deterioro funcional hospitalario: revisión y actualización con una perspectiva orientada a mejorar la calidad de atención del anciano. Univ Med. 2017;58(3). <https://doi.org/10.11144/Javeriana.umed58-3.dfhf>

22. Barbosa-Moreno L, Salas-Alanís J, Ocampo-Garza J, Ocampo-Candiani J. Urgencias dermatológicas. Dermatol Rev Mex [internet]. 2015;59:26-38. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/derrevmex/rmd-2015/rmd151e.pdf>

Notas

Fuentes de financiación La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Conflictos de intereses No existen conflictos de intereses de parte de los autores.