



# **Cuando el remedio es peor que la enfermedad...**

**ATENEO**

**NOELIA KIRIKIAN - EMILIA LACAPRA  
UTIP JUNIO 2021**

# Enfermedad actual: Paciente mujer de 16 años

Días siguientes...

A los 5 días

**Odinofagia, rash facial y fiebre.** Se interpreta como escarlatina, se medica con penicilina IM y amoxicilina clavulánico.

**Vómitos, diarrea, dolor abdominal y progresión del rash.**

## **Astenia y tendencia al sueño**

Consulta al HGNPE donde se observa:

- **Rash generalizado morbiliforme pruriginoso con edema de cara y manos**
- **Queilitis.**
- **Inyección conjuntival**
- **Hipobulia**
- **Hipotensión**

Laboratorio inicial:

- **Leucocitosis con ↑ de reactantes de fase aguda**
- **Injuria Renal (Barrat 56)**
- **Daño hepático con Coagulopatía**
- **↑ Láctico**
- **PCR COVID negativo**

## Antecedentes personales :

- 2018 ASI / ataques de pánico: tratamiento psicológico.
- Presentó alucinaciones auditivas y visuales, desconexión, ideación autolítica de 6 meses de evolución. Requirió 4 internaciones desde enero - marzo 2021.
- Enero 2021 inicia con Valproico 750 mg/día , Risperidona 3 mg/día, Abril 2021 agrega Lamotrigina 100 mg/día.
- En ABRIL 2021 padre PCR SARS COV 2 +, se considera familia positiva por sintomatología.

# Diagnósticos diferenciales

Farmacodermia:  
DRESS

Farmacodermia:  
SSJ/NET

Shock séptico  
a foco  
mucocutáneo

PIMS

LUPUS inducido  
por drogas

**A  
FAVOR**

-Lamotrigina  
iniciada 30 días  
previos  
-Compromiso  
hepático  
-Eritrodermia

-Lamotrigina  
iniciada 30 días  
previos  
-Compromiso GI,  
hepático, renal  
-Eritrodermia,  
compromiso de  
mucosas

-Compromiso  
hemodinámico  
-Compromiso  
multiorgánico  
-Reactantes de  
fase aguda

-Antecedente  
COVID 2  
meses previos  
(IgG +)  
-Compromiso  
hemodinámico  
-Compromiso  
mucocutáneo

-Lamotrigina  
iniciada 30 días  
previos  
-Compromiso  
renal  
-Poliserositis

**EN  
CONTRA**

-0% Eosinofilia  
-No  
linfadenopatías  
-Curva térmica

-No ampollas  
-Curva térmica

-Curva térmica  
-Ausencia de  
germen en  
cultivos

-Curva térmica  
-Laboratorio  
inflamatorio  
inespecífico

-Distribución y  
tipo de  
compromiso  
mucocutáneo  
-Colagenograma  
neg

**AL INGRESO**



- Leucocitosis a pred L con ↑ reactantes de fase aguda
- Fx renal mejorada (Barrat 116)
- Daño hepatocelular ( ↑GOT ↑↑GPT) Hipoalbuminemia
- FERRITINA (↑↑) DÍMERO D (↑↑↑)
- VMF ROTAVIRUS
- Ascitis /Derrame Pleural bilateral/ Esplenomegalia
- ECG/Ecocardiograma normal

- Leucocitosis con **hipereosinofilia (Eo 2000)**
- Daño hepatocelular mejorada / Hipoalbuminemia
- C3↓ y C4 ↓ Colagenograma normal GAME normal
- Poblaciones cel : activación de linfocitos T con inversión del CD4/CD8
- Biopsia Cutánea **ERITEMA MULTIFORME**
- Serologías : Coxsackie IgM/IgG + / Covid IgM- IgG+ / Herpes 6 IgG+ IgM-
- Ascitis, esplenomegalia. derrame pleural bilateral

**DÍA 2**

- **Suspensión de medicación de base**
- Metilprednisolona 1mg/kg/dosis
- ATB : Vancomicina/Clindamicina/  
Ceftriaxona
- Vitamina K 3 dosis
- Antihistamínico
- Plan de Hidratación
- Inotropicos que se suspenden a las 24hs

**DÍA 5**

- **GAMMAGLOBULINA**  
**2gr/kg/dosis**
- Reanudó la risperidona por 72hs
- Inotrópicos por 72hs

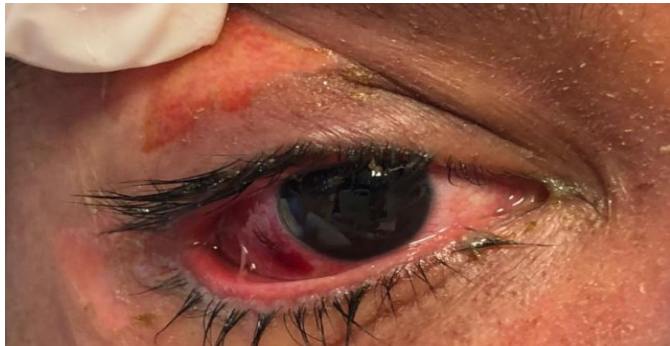
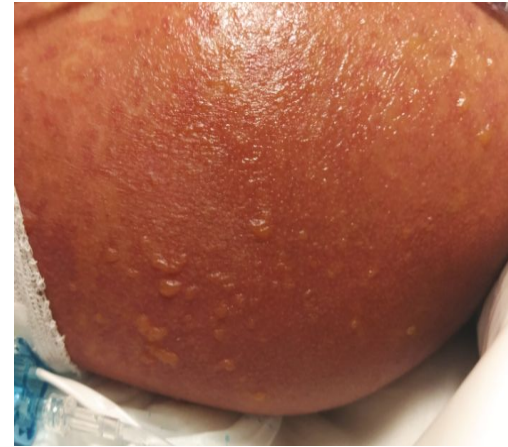


**Al 5to día de internación :**  
**Eritrodermia + Fiebre + HipoTA**



**A los 8 días**

**Ampollas (desprendimiento) -Nikolsky/Dolor / Fiebre**





**Desprendimiento (>90%) Hipotensión/Fiebre**



- Plaquetopenia
- Hipoalbuminemia (↓↓↓)
- **Coagulopatía**
- **Láctico** ↑↑

**DÍA 9**

- **Gammaglobulina**  
**2gr/kg/dosis**
- Se escala a  
Meropenem-Daptomicina
- **Curaciones con gasas**  
**vaselinadas**
- **Se inicia NPT**
- Albúmina
- Morfina intermitente
- Inotrópicos

HMC X1 +  
**Stenotrophomonas**  
**maltophilia**

**DÍA 12**

- Se agrega  
Levofloxacina
- **ARM**
- Inotrópicos

- **PANCITOPENIA** con ↑de reac de fase aguda
- **Fx renal alterada**
- Hipocolesterolemia
- Coagulopatía
- **LÁCTICO 16**

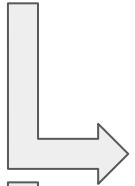
**DÍA 14**

- Se indica  
ciclosporina (**NO**  
**INSUMO**)
- **Descenso de**  
**corticoides**
- Inotrópicos en  
ascenso
- Desfibrilación
- Amiodarona

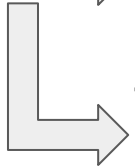
**DÍA 15**

**ÓBITO**

# FARMACODERMIAS



TIPO A: Dadas por el mecanismo de acción del fármaco.



TIPO B: Hipersensibilidad (humoral o celular).  
Impredecibles. Idiosincrásicas. Dosis independiente.

90-95% LEVES

5-10% GRAVES

**Tabla 2. Signos de gravedad mucocutáneos.**

Edema facial	←
Lesiones purpúricas	←
Lesiones en diana o blanco de tiro (típicas o atípicas)	
Lesiones en mucosas	←
Ampollas	←
Pústulas	
Eritrodermia	←
Dolor cutáneo	←
Signo de Nikolsky	←



# DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms)

- Reacción de hipersensibilidad retardada mediada por células T.
- Predisposición genética + Hipersensibilidad al fármaco + Reactivación viral
- La incidencia es baja, aumenta en caso de uso de drogas de alto riesgo.

**CUALQUIER DROGA PUEDE CAUSAR DRESS** (Demora evocadora: 2 a 8 semanas)

Las más frecuentes: Carbamazepina, Difenilhidantoína, **Lamotrigina**, Sulfonamidas, Vancomicina, alopurinol, Dapsona



# Clínica

-**Pródromo:** Malestar, fiebre, linfadenopatías

-**Compromiso cutáneo:** **Edema facial** característico. Lesiones cutáneas variables. El compromiso de mucosas suele ser leve y la descamación es infrecuente.

-**Compromiso sistémico:** Predominio sistema linfoganglionar, hematológico y **hepático** (probable causa de muerte). En menor medida compromiso renal, pulmonar y cardíaco (miocarditis por hipersensibilidad, MAL PRONÓSTICO)

# Estudio

Laboratorio completo + biopsia de piel. +/- Complementar con estudios orientados a falla orgánica

# Criterios diagnósticos

Bocquet et al	RegiSCAR	J-SCAR
Erupción cutánea relacionada a fármacos*	Erupción cutánea aguda*	Erupción maculopapular desarrollada en más de 3 semanas después de comenzar el tratamiento con algún fármaco
Anormalidades hematológicas*: Eosinófilos $\geq 1,5 \times 10^9/L$ ; Linfocitos atípicos	Hospitalización*	Síntomas clínicos persistentes después de la discontinuación del fármaco causal
Involucro Sistémico*: Adenopatías $\geq 2$ cm de diámetro; Hepatitis con elevación de transaminasas $\geq 2$ veces lo normal; Nefritis intersticial; Neumonitis Intersticial; Miocarditis	Sospecha de reacción causada por fármacos* Fiebre $> 38^{\circ}C^{**}$  Crecimiento de ganglios linfáticos en $\geq 2$ sitios**  Involucro de $\geq 1$ órgano interno** Anormalidades hematológicas**: Linfocitosis o linfopenia; Eosinofilia; Trombocitopenia	Fiebre $> 38^{\circ}C$ Anormalidades hepáticas (ALT $> 100$ U/L) o afectación de otros órganos Anormalidades leucocitarias: Leucocitosis ( $> 11 \times 10^9/L$ ); Linfocitos atípicos ( $> 5\%$ ); Eosinofilia ( $> 1,5 \times 10^9/L$ ) Linfadenopatías Reactivación del Herpesvirus-6

Bocquet et al: \*Los 3 criterios son necesarios para el diagnóstico. RegiSCAR: \*Criterios necesarios para el diagnóstico, \*\*3 de los 4 criterios son necesarios para el diagnóstico. J-SCAR: El Síndrome de DRESS clásico se define por la presencia de los 7 criterios, el Síndrome de DRESS atípico se define por la presencia de los primeros 5 criterios. Basada en Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome: Part I. Clinical perspectives. J Am Acad Dermatol 2013; 68: 1-14.

# Tratamiento

Meprednisona 0,5 a 2mg/kg/día vía oral

*Al resolver cuadro se indica descenso lento entre 2 y 6 meses.*

Si **sme de superposición**, hemofagocitosis, **insuficiencia hepática**, encefalitis, insuficiencia respiratoria o falla renal que requiera diálisis **ASOCIAR** **gammaglobulina 2 gr/kg**, a ser administrados en 2 a 5 días.

***CARACTERÍSTICAMENTE*** a pesar del diagnóstico correcto y el manejo adecuado un 20% de pacientes presentan reagudización de los síntomas cutáneos y/o sistémicos en los 7 a 14 días posteriores a la suspensión del desencadenante y del inicio del tratamiento

# Evolución

-Curso prolongado, media de 7 semanas, hasta 90 días.

-Egreso hospitalario: el paciente ni familiares de primer grado pueden utilizar el fármaco responsable de la reacción adversa.

-Identificación: Test del parche (S 10-80%) Test de activación linfocitaria

(S 60-70% - E 85%)

-Pesquisar miocarditis (aparición los dos meses posteriores al cuadro), tiroiditis y en forma tardía Diabetes insulino dependiente, encefalitis y artritis de causa autoinmune.

# Sme de Steven Johnson - Necrólisis Epidérmica Tóxica

-Más infrecuente que el DRESS con peor pronóstico

-Fármaco (o infección en menor medida) + Predisposición genética

↓  
Rta inmunológica estimula linfocitos T que ejercen citotoxicidad a nivel de queratinocitos.

Mediadores inflamatorios (IL 15, granulicina, TNF alfa)

Moléculas del sistema HLA específicas.

-Demora evocadora: 1 a 8 semanas



# Clínica

-Pródromo: Tos/fiebre/astenia

-Lesiones en diana, eritemato purpúricas confluentes —→ Ampollas flácidas, dolorosas, signo de Asboe Hansen, Nikolsky positivo + **compromiso mucosa** oral, ocular y genital

-Compromiso sistémico: Pulmonar (tos, disnea hasta insuficiencia respiratoria), riñón (glomérulo-tubular), tubo digestivo (diarrea sanguinolenta). Afectación hepática 10%

**-DIAGNÓSTICO CLÍNICO**

# Pronóstico - SCORTEN al día 1 y 3 de hospitalización

**Tabla 12. SCORTEN.**

Edad > 40 años	1
Frecuencia cardiaca >120 latidos/min	1
Neoplasias sólida o hematológica	1
Desprendimiento epidérmico (piel denudada o potencialmente denudable >10% (día 1)	1
BUN >28 mg/dl	1
Glucemia >252 mg/dl	1
Bicarbonato <20 mEq/L	1

**Tabla 13. Tasa de mortalidad acorde a SCORTEN.**

SCORTEN	Mortalidad
0	1%
1	4%
2	12%
3	32%
4	62%
5	85%
6	95%
7	99%

***Principal causa de muerte:  
Sepsis y falla multiorgánica***

# Tratamiento de sostén

**-Hidratación:** 2 ml/kg/% de superficie comprometida (Shiga y colaboradores).

Adecuar según clínica

## **-Alimentación**

**-SAD:** No ATB empírico. **Japón 2020:** Usar ATB ante sospecha clínica de infección

**-Curaciones locales:** No destectar vs destectar flictenas.

**-DOLOR:** Opioides y paracetamol. NO AINES

# Tratamiento específico

**Ciclosporina:** Eficaz al inicio de la enfermedad (menos de 8 días) y progresión de la misma en las últimas 24 horas. Contraindicado en insuficiencia renal o evidencia de infección activa no controlada.

**Corticoides:** Utilizarlos en las primeras 48 horas de evolución (por aumento de infecciones y mortalidad). Dosis altas períodos cortos

**Gammaglobulina humana hiperinmune:** Se suele indicar a una dosis de 2 gr/ kg o mayores, que deben ser administradas a lo largo de 2 a 5 días.

**Plasmaféresis:** Utilizada para la remoción de drogas ofensoras o sus metabolitos y/o citoquinas inflamatorias circulantes con reporte de escasos efectos adversos

***Ninguno de estos tratamientos ha demostrado reducción de mortalidad en todos los estudios. Se necesita más evidencia, principalmente en las opciones más innovadoras como la Ciclosporina, el infliximab y la N Acetilcisteína***

# Abordaje según las sociedades científicas

Guías Reino Unido 2016	Guías japonesas 2016
Dada la falta de evidencia del beneficio de tratamiento sistémico, priorizar la suspensión de la droga sospechosa y el tratamiento de sostén multidisciplinario	Se prioriza los dos abordajes, tanto el tratamiento de sostén como el sistémico específico: <b><u>Inicialmente</u></b> corticoides Ante la falta de respuesta o severidad del cuadro combinar con gammaglobulina o plasmaféresis



	<b>DRESS</b>	<b>SSJ-NET</b>
Fisiopatogenia	Predisposición genética Interacción con Rc inmunológico Reactivación viral	Predisposición genética Linfocitos T citotóxicos + citoquinas amplificadoras
Compromiso cutáneo	Lesiones en diana, pustulosas, vesiculosas o ampollares EDEMA FACIAL	Lesiones en diana purpúricas confluentes. Ampollas flácidas con destechamiento espontáneo
Compromiso orgánico	<u>Hígado</u> ++++ <u>Hematológico</u> Sist. Linfoganglionar <u>Renal</u> ++ Pulmonar ++ Otros	Pulmonar +++ <u>Renal</u> +++ <u>Digestivo</u> ++ Hígado +
Biopsia de piel	Exocitosis linfocitaria basal con vacuolización de queratinocitos basales y/o apoptosis. Superposición de patrones	1° queratinocitos necróticos aislados 2°necrosis confluyente de queratinocitos y un infiltrado mononuclear perivascular de magnitud variable

## Drogas sospechosas según los antecedentes del caso

**Valproico** inhibe la glucuronidación; ↑↑ t<sub>1/2</sub>, las cc y la incidencia de NET

**Incidencia de SSJ/NET** 1/1000 (adultos) 3/1000 (niños)

### ↑ Incidencia de manifestaciones cutáneas:

- <16a
- Uso de ↑ dosis de lamotrigina al inicio
- Escalada rápida de dosis
- Administración concomitante con valproato
- Antecedente de erupción previa.

<b>LAMOTRIGINA</b>	<b>RISPERIDONA</b>	<b>VALPROICO</b>
-Inhibe la liberación de glutamato mediante el bloqueo de los canales de Na.	-Antagonista monoaminérgico con afinidad por los receptores 5-HT <sub>2</sub> serotoninérgicos, D <sub>2</sub> dopaminérgicos, α <sub>1</sub> adrenérgicos, y con menor afinidad a los receptores H y α <sub>2</sub> adrenérgicos.	-Aumenta los niveles cerebrales de GABA, disminuye los de aminoácidos excitadores y modifica la conductancia del potasio.
-Estabilizador del estado de ánimo -Crisis epilépticas focales	-Esquizofrenia/ Trastorno bipolar/Tourette/ Trastorno de estrés postraumático/ Trastornos de conducta	-Convulsiones / migraña / trastorno bipolar
<b>A</b> Bd 98% <b>D</b> unido a proteínas 55% t <sub>1/2</sub> 24hs <b>M</b> hepático/renal por glucuronidación Metabolitos: inactivos <b>E</b> renal	<b>A</b> Bd 70% <b>D</b> Unida a proteínas: risperidona 90% metabolito 77% <b>M</b> hepático por CYP2D6 Metabolito: paliperidona <b>E</b> orina (70%), heces (14%)	<b>A</b> Bd 81-89% de liberación retardada <b>D</b> Unida a proteínas: 80-90% <b>M</b> hepático . Metabolitos: ácido 2-propil-3-cetopentanoico <b>E renal</b> (30-50%)
<div style="border: 2px solid red; padding: 5px;"> <p><b>Valproico</b> inhibe la glucuronidación; ↑↑ t<sub>1/2</sub>, las cc y la incidencia de NET</p> <p><b><u>Incidencia de SSJ/NET</u></b> 1/1000 (adultos) 3/1000 (niños)</p> <p>↑ <b><u>Incidencia de manif cutánea:</u></b>  &lt;16a / uso de ↑ dosis de lamotrigina al inicio / escalada rápida de dosis / adm concomitante con valproato / ant de erupción previa.</p> </div>		

# Bibliografía

Reacción por drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome de DRESS). Estudio retrospectivo de nueve casos; Jorge Ocampo-Garza; Rev. méd. Chile vol.143 no.5 Santiago mayo 2015

Guía de evaluación, diagnóstico y tratamiento de las reacciones adversas cutáneo mucosas graves más frecuentes. Sociedad argentina de Dermatología, CABA, 2020.

Predicción y manejo de reacciones farmacológicas con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) Shiohara Tetsuo, Febrero 2017

British Association of Dermatologists guidelines for the management of Stevens Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in children and young people 2018, T. McPherson doi: 10.1111/bjd.17841

Recent advances in managing and understanding Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis, Hasegawa Akito, Division of Dermatology, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences, Niigata, Japan, Junio 2020

Necrólisis epidérmica tóxica: Un paradigma de enfermedad crítica; Estrella-Alonso A, Aramburu JA, González-Ruiz MY, Cachafeiro L, Sánchez Sánchez M, Lorente JA, Revista brasileira terapia intensiva Oct-Dic 2017

# Discusión:

- Evolución : empeoramiento progresivo o mejoría parcial ?
- Uso de Antibióticos en paciente crítico con farmacodermia en curso
- Rol de la risperidona en la evolución
- Tratamiento :
  - ✓ Corticoides ( tiempo de tto/ ritmo de descenso )
  - ✓ Ciclosporina ( momento de administración )
  - ✓ Gammaglobulina (monoterapia vs combinada )
  - ✓ Plasmaferesis