D E R M A T O L O G I A

**ERITEMA MULTIFORME
SECUNDARIO AL USO DE
CARBAMAZEPINA:
(Reporte de un caso)**

Luis Emilio Arroyo Wong *
Cindy Cheung Chan

S U M M A R Y

The present article is the report of clinical case of a patient with arterial hypertension and diabetes who has neurophatic pain after a herpes zoster infection. He received carbamazepin as treatment for pain but a week later began with cutaneous eruption in face, thorax and upper members, also injury in oral mucous and conjunctive. The cutaneous reaction was catalogued as Stevens-Johnson Syndrome.

CASO CLÍNICO

Se trata de un paciente de 57 años de edad, diabético tipo 2 en tratamiento con glibenclamida 5 mg dos veces al día e hipertenso en tratamiento con irbersartán 300

mg por día. Dicho paciente tenía historia de haber sufrido un cuadro de herpes zoster hacía 21 días y fue tratado con valaciclovir 1 gr cada 8 horas por 7 días. Debido a que el paciente presentó neuralgia posherpética se le indicó carbamazepina 200 mg cada ocho horas 15 días posterior al cuadro agudo. Al séptimo día de la utilización de dicho medicamento el paciente presentó una erupción petequiral en tórax con algunas lesiones en diána que posteriormente se extendieron a miembros superiores y cara con importante afección de mucosa oral y conjuntiva!. El paciente ingresó con leve afección del estado genera!. Presión arterial 130/70, frecuencia cardiaca de 80 latidos por minuto, temperatura de 37°C, frecuencia respiratoria de

12 respiraciones por minuto. Neurológicamente íntegro. La afección era predominantemente en piel con un cuadro caracterizado por la presencia de erupción petequiral generalizada con algunas lesiones en diána y con importante afección de mucosa oral (queilitis severa y afección del paladar blando) y conjuntival (importante escozor y lagrimeo). Los laboratorios iniciales presentaban un hemograma con hemoglobina en 12.5 g/dL, hematocrito en 38%, leucocitos en 7. 200/mm³ con 5% de eosinófilos y el resto de las series dentro de rangos normales. La radiografía de tórax se describió como normal, al igual que el examen general de orina normal y las pruebas de función hepática normal. La función renal se cata-

* Médico General
** Médico General.

logó como limítrofe con un nitrógeno ureico en 24 mg/dL con creatinina en 1.4 mg/dL. La glicemia en ayunas fue de 110 mg/dL. El paciente recibió como terapia inicial 60 mg por día de prednisona oral durante 7 días con una respuesta favorable y evidenciable clínicamente desde el segundo día de tratamiento. Se disminuyó la dosis de esteroides progresivamente y se egresó con diagnóstico final de Eritema multiforme secundario al uso de carbamazepina.

MARCO TEÓRICO Y DISCUSIÓN

Las alteraciones cutáneas se hallan entre las más frecuentes reacciones adversas a los fármacos. (2) La mayoría de estas reacciones se presentan en un lapso de 2 semanas tras la exposición a un fármaco y su patogenia se puede dividir en las mediadas por mecanismos inmunológicos y las que no lo son. En el primer grupo se encuentran aquellas dependientes de Ig E, las reacciones dependientes de inmunocomplejos y las originadas por citotoxicidad e hipersensibilidad, dentro de esta última es donde se halla la base del eritema multiforme y sus expresiones más graves como lo son el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica. (2). En el segundo grupo se presentan las activaciones no inmunológicas de las vías efectoras, la fototoxicidad, la exacerbación de enfermedades previas, la deficiencia hereditaria

CUADRO 1. CAUSAS DE ERITEMA MULTIFORME	
CAUSAS	PRINCIPALES AGENTES
Procesos Infecciosas	Virus: VIH, Ebstein-Barr, Coxsackie, adenovirus, herpes simple 1 y 2, varicela-zoster, entre otros. Bacterias: Mycoplasma pneumoniae, estreptococos, brucelosis, entre otros. Hongos: principalmente dimórficos. Protozoarios: malaria, tricomonas.
Fármacos	Penicilinas, sulfamidas, fenitoína, barbitúricos, carbamazepina y alopurinol.

de enzimas o proteínas, entre otras. El eritema multiforme es un desorden reactivo mucocutánea en un espectro de enfermedades que comprometen predominantemente reacciones en piel autolimitadas y que sólo de manera ocasional pueden convertirse en erupciones crónicas o recurrentes. El eritema multiforme comprende una expresión clínica menor y la fulminante severa (Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica).

El eritema multiforme es una reacción en piel y membranas mucosas. Esto ocurre como resultado de una reacción alérgica del huésped ante una exposición antigénica. Muchos pacientes reaccionan ante enfermedades infecciosas, es más común por herpes simple, principalmente en jóvenes y adultos jóvenes (2). Otros pacientes con reacciones mucocutáneas más

severas reaccionaron ante agentes farmacológicos. Las principales causas de aparición de este tipo de reacciones mucocutáneas se pueden dividir en infecciosas y secundarias a medicamentos. (Ver [Cuadro 1](#)) Los principales fármacos relacionados con el eritema multiforme y el Síndrome de Stevens-Johnson son las sulfonidas, las penicilinas y algunos anticonvulsivantes. Algunas agentes utilizados para vacunas pueden favorecer la aparición de reacciones de este tipo como la BCG y la antipolio. En cuanto a las causas infecciosas las más importantes se deben a las de tipo viral donde incluso un los adenovirus, causantes del resfriado común, pueden favorecer la aparición de este tipo de lesiones.

A menudo los fármacos provocan una respuesta inmunitaria pero sólo un número pequeño de pacien-

tes presenta reacciones clínicas de hipersensibilidad. Muchos factores entran en juego, ya sea desde las características moleculares del fármaco hasta la susceptibilidad del huésped. Los fármacos macromoleculares tienen mayor inmunogenicidad y sobre todo aquellos capaces de formar enlaces covalentes (8). El grado de exposición al fármaco y la variabilidad individual de la absorción y metabolismo de un producto dado pueden alterar la carga inmunogénica. La fisiopatología de estas reacciones aún no es clara, sin embargo es probable que la activación de los linfocitos T, principalmente los TH1 favorezca la producción de interleucina 12 e interferón gamma los cuales median para la subsecuente activación de las células T citotóxicas en la piel y mucosas.

En los análisis inmunohistológicos de lesiones tempranas se han encontrado infiltrados de mononucleares. Hay un predominio de linfocitos T CD4 en la dermis y de T CD8 en la epidermis y más tarde de macrófagos en esta última capa de la piel. Las células de Langerhans cercanas, en la zona de la epidermis, desaparecen, así también se halla una expresión anormal de HLA clase II y de moléculas de adhesión (ICAM-I) Este patrón es similar al que se presenta en el rechazo de injertos de piel; donde las células T CD8 y los macrófagos son los efectores celulares de una reacción aguda

contra antígenos alogénicos. (2, 13) La vía de lesión sobre la piel, principalmente sobre los queratinocitos, implica varios mecanismos: la piel con un exantema maculopapular generalizado es infiltrado por células CD4 y CD8; las cuales producen perforinas y otras enzimas en forma significativa. La interleucina 12 y el interferón gamma también son altamente liberados por estas células lo que indica que estas juegan un papel primordial en la activación de las células T citotóxicas, las cuales probablemente están directamente relacionadas con las reacciones cutáneas a fármacos. Otros efectores de las alteraciones pueden ser las interleucinas 5, 6 y 10, así como el factor de necrosis tumoral alfa; los cuales inducen apoptosis de los queratinocitos. (2, 13) Recientemente se estudia la interacción de los ligandos FAS y el óxido nítrico como mediadores en la apoptosis y necrosis en los tejidos dañados. (13) Clínicamente el espectro de la enfermedad se puede clasificar en tres tipos que incluyen (a) Eritema Multiforme menor, (b) Eritema Multiforme mayor, (c) Síndrome de Stevens-Johnson, y (d) Necrolisis epidérmica tóxica. (12) En general la erupción puede ir precedida o acompañada de fiebre, malestar general, dolor faríngeo y tos. (2) Las lesiones pueden curar en 3 a 6 semanas y en ocasiones pueden ser recidivantes.

Eritema Multiforme menor

El Eritema Multiforme menor es agudo, auto limitado y puede ser epidémico o recurrente. Consiste en lesiones en piel de menos de 3 cm de diámetro típicas en diana con borde definido con edema palpable localizadas (dos discos concéntricos alrededor de un disco central) o edema palpable con dos zonas pobremente definidas sobre todo en cara y en extremidades. Las lesiones cutáneas del Eritema Multiforme menor, envuelven menos del 10% de la superficie corporal. Característicamente el Eritema Multiforme menor afecta de forma mínima las mucosas.

Eritema Multiforme mayor

Eritema Multiforme mayor es también agudo, autolimitado y puede ser epidémico o recurrente. El Eritema Multiforme mayor tiene también una afección mucocutánea pero más extensa que el Eritema Multiforme menor. Involucra una o más membranas mucosas principalmente cavidad oral. La manifestación mucosa puede ser la más predominante. (12)

Síndrome de Stevens-Johnson

La afección en piel en el Síndrome de Stevens-Johnson es aún más extensa y el paciente desarrolla una púrpura macular atípica. Las lesiones son predominantes en tórax y extremidades. La afección en la piel es de más del 10% y pueden durar usualmente de 2 a 6 semanas. La afección mucosa

puede dejar secuelas como cicatrices orales y sinequias a nivel ocular. La afección oral, ocular, nasal y genital es característica. Existe una mortalidad de hasta un 10% en la enfermedad extensa.

Necrolisis epidérmica tóxica

La piel y mucosas se afectan de forma similar al Síndrome de Stevens-Johnson pero más extensa. Envuelve hasta un 30% o más y las lesiones severas asociadas a secuelas son muy frecuentes. Existe una mortalidad de hasta un 30% en la enfermedad extensa.⁽⁵⁾ Los factores más importantes para un hacer pronóstico en estos pacientes son la extensión que ocupan las lesiones y los niveles de las pruebas de función renal, en el Síndrome de Stevens-Johnson, mientras que en la necrólisis epidérmica tóxica la necrosis del epitelio bronquial favorece un aumento de la mortalidad. ^(2, 13) Por lo general los pacientes que acuden oportunamente e inician un tratamiento con esteroides tienen una remisión de las lesiones y evolucionan satisfactoriamente.⁽¹⁾ En cuanto al caso del paciente en estudio la carbamazepina es un agente de elección para el tratamiento de la neuralgia posterior a herpes zoster. ⁽¹⁴⁾ Las reacciones adversas en este medicamento tienen una relación dosisefecto secundario que incluyen la aparición de vértigo, ataxia, diplopía. Otros síntomas relacionados con su uso incluyen cefalea, pares-

tesias, disturbios oculomotores, confusión, psicosis, mioclonía no epiléptica y reacciones distónicas. ⁽⁴⁾

Aproximadamente un 4% de los pacientes tratados con carbamazepina desarrollan reacciones dermatológicas. Entre el 5 y el 15% los exantemas responden a esteroides y no es necesario suspender el medicamento, sin embargo las reacciones dérmicas graves como necrólisis epidérmica, eritema multiforme o Síndrome de Stevens-Johnson se pueden presentar hasta en una proporción de 1: 10.000 ^(3, 8) Estas reacciones ocurren generalmente durante el primer mes de tratamiento pero puede aparecer en ocasiones a los 6 meses de su utilización. Finalmente es importante tomar en cuenta que este paciente sufrió de herpes zoster una semana antes de la aparición de las lesiones cutáneas, como se ha mencionado este es uno de los virus que está relacionado con el eritema multiforme y asociado a esto el paciente es diabético, condición que puede favorecer la disfunción celular en el sistema inmunitario, uno de los puntos donde la investigación científica no ha podido establecer la forma en que el desbalance de los funciones y subtipos de linfocitos afectan a los pacientes para que se den este tipo de reacciones ⁽¹³⁾. Tomando en cuenta estos factores probablemente en este paciente se sumaron para finalmente favorecer la apari-

ción del Síndrome de Stevens-Johnson.

RESUMEN

El presente artículo se basa en el reporte de el caso clínico de un paciente de 57 años, diabético tipo 2 e hipertenso al que le fue indicado carbamazepina como tratamiento para neuralgia posterior a un cuadro de herpes zoster. Dicho paciente presentó a los 7 días del tratamiento una erupción petequial en tórax con algunas lesiones en diana que posteriormente se extendieron a miembros superiores y cara con importante afección de mucosa oral y conjuntival. Debido al antecedente de uso de anticonvulsivante se catalogó dicho caso como un eritema multiforme o Síndrome de Steven Johnson.

BIBLIOGRAFÍA

1. Adverse drug reactions: types and treatment options. Riedl MA - Arn Farn Physician - 1-NOV-2003; 68(9): 1781-90
2. Braunwald, E. et al. Harrison: Principios de Medicina Interna. Editorial McGraw-Hill. 15° Edición. México. 2002. Páginas 381, 382, 396-402, 511.
3. Clinical Dermatologic diagnosis: case reports. Charles A. Gropper et al. Clinical Cornerstone January 2001 4 (1)
4. Cutaneous diseases in Asians. Chai S. et al. Dermatologic Clinics October 2003 21 (4)
5. Drug allergy. Gruchalla RS - J Allergy Clin Immunol - 01-FEB-2003; 111 (2 Suppl): S548-59
6. Drug eruptions and other adverse drug effects in aged skin. Sullivan JR - Clin Geriatr Med - 01-FEB-2002; 18(1): 21-42
7. Efficacy, pharmacology, and adverse ef-

fects of antiepileptic drugs. *Saunders Neurologie Clinics* • May 2001 19 (2)

8. Flórez, J. et al. *Farmacología Humana*. Editorial Masson. 3ª Edición. España. 1998. Páginas 496, 497.

9. Intravenous immunoglobulin prophylaxis for recurrent Stevens-Johnson syndrome. Herbert AA - *J Am Acad Dermatol* - 01-FEB-2004; 50(2): 286-288.

10. Isselbacher, K. et al. *Harrison Principios de Medicina Interna*. Editorial Mc GrawHill Interamericana. España 1998. Páginas:

104, 346, 350, 364.

11. Linear IgA bullous dermatosis occurring after carbamazepine. Cohen LM - *J Am Acad Dermatol* - 01-FEB-2002; 46(2 Suppl Case Reports): S32-3

12. - Neurotropic and psychotropic drugs in dermatology. Tennyson H ~ *Dermatol Clin* - 01-JAN-2001; 19(1): 179-97.

13. New advances in severe adverse drug reactions. W. B. Saunders *Dermatologic Clinics* October 2001 19(4)

14. Oral manifestations of erythema multiforme.

Lilibeth A. et al. *Dermatologic Clinics*. January 2003 21 (1)

15. The clinical and histopathologic spectrum of "dermal hypersensitivity reactions," a nonspecific histologic diagnosis that is not very useful in clinical practice, and the concept of a "dermal hypersensitivity reaction pattern". Fung MA - *J Am Acad Dermatol* - 01-DEC-2002; 47(6): 898-907

Use of anticonvulsants for treatment of neuropathic pain. Backonja MM - *Neurology* - 10-SEP-2002; 59(5 Suppl2): S14-7