

---

# **Necrosis epidérmica tóxica por alopurinol. A propósito de un caso**

## ***Toxic epidermal necrolysis.***

### ***A repor of a case***

*Sr. Director:*

El Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la Necrosis Epidérmica Tóxica (NET) o Síndrome de Lyell son reacciones idiosincrásicas graves, habitualmente desencadenadas

por medicamentos, de baja incidencia pero de alta mortalidad<sup>1-3</sup>. Se manifiestan con malestar general y fiebre, seguido de una rápida aparición de máculas eritematosas o purpúreas y placas que pueden ser dolorosas. El SSJ es una presentación menos grave y afecta a menos del 10% de la superficie corporal, con una mortalidad del 1-5%, mientras que la NET afecta a más del 30% y tiene una mortalidad del 20-40%.

Los fármacos que habitualmente se han relacionado con SSJ/NET son el alopurinol, sulfonamidas, penicilinas, cefalosporinas y quinolonas, anticonvulsivantes como la carbamazepina, fenitoina y fenobarbital y antiinflamatorios no esteroideos<sup>1-4</sup>. Las infecciones por Myco-

plasma pneumoniae también se han relacionado con el SSJ y NET de causa no farmacológica.

Presentamos el caso de una mujer de 71 años con obesidad mórbida, hipertensión arterial, dislipemia, *diabetes mellitus* tipo II con afectación multisistémica, e insuficiencia renal crónica. En tratamiento crónico con furosemida, doxazosina, bisoprolol, atorvastatina, esomeprazol, manidipino, insulina, paricalcitol, poliestirensulfonato cálcico. Había iniciado 15 días antes tratamiento con alopurinol 300 mg/día por hiperuricemia.

Acude a urgencias por presentar cuadro febril y reacción exantemática pruriginosa de 4 días de evolución. En la analítica se observa: hemoglobina 12,8 g/dl, leucocitos 4.260 cel/mm<sup>3</sup>, plaquetas 118.000 cel/mm<sup>3</sup>, glucosa 69 mg/dl, creatinina 4,24 mg/dl, urea 160 mg/dl, procalcitonina 0,5 ng/ml, PCR 7,5 mg/dl. Gasometría arterial: pH 7,42, pO<sub>2</sub> 46 mmHg, pCO<sub>2</sub> 43 mmHg. Progresa a ampollas flácidas en manos, pies y espalda y aftas dolorosas en mucosa bucal, ocular y vaginal. Es diagnosticado de NET, en probable relación con la administración del alopurinol, con signo de Nikolsky positivo y afectación del 29% de la superficie total. Ingresa en la unidad de cuidados intensivos, procediendo a la retirada del fármaco, medidas de aislamiento, curas de lesiones cutáneas, antibioterapia, corticoides, hidratación y control del equilibrio hidroelectrolítico. En 24 horas hubo empeoramiento de la insuficiencia renal, precisando de diálisis. A las 48 horas las lesiones progresan afectando al 60% junto con pancitopenia. Se inician inmunoglobulinas a 1mg/kg/día durante tres días presentando mejoría de las lesiones cutáneas, pero al 5º día empeora la insuficiencia respiratoria precisando ventilación mecánica. El 8º día presentó aumento de los marcadores de sepsis, procalcitonina y PCR y shock refractario con evolución en 24 horas a fracaso multiorgánico y *exitus*.

La hipersensibilidad a fármacos es la principal causa del SSJ y NET, siendo el alopurinol la causa más común documentada en Europa e Israel, sobre todo en aquellos pacientes que reciben dosis superiores a 200 mg/día y presentan insuficiencia renal<sup>1</sup>.

Existe una asociación entre determinados antígenos leucocitarios humanos (HLA) y el riesgo de sufrir SSJ/NET. Diferentes estudios muestran la asociación del HLA-B\*5801 y el SSJ/NET producido por alopurinol en diferentes poblaciones<sup>1,2,4</sup>. Somkrua et al realizaron un metanálisis con resultados significativos para la asociación de SSJ/NET por alopurinol y el HLA-B\*5801, sin encontrar diferencias entre poblaciones asiáticas y no asiáticas. Aunque según este estudio las posibilidades de desarrollar SSJ/NET estarían incrementadas entre 80-97 veces, concluyen que el mecanismo no está completamente probado y que otros factores como el complejo mayor de histocompatibilidad, los receptores de células T y algunos enzimas metabolizadores (citocromo P450 y enzimas de fase II)<sup>5</sup>.

También se ha encontrado asociación entre el HLA-B\*1502 y el SSJ/NET producido por carbamacepinas en poblaciones asiáticas, donde la prevalencia de éste genotipo es alta<sup>1,2,4</sup>. La relación entre un determinado genotipo de HLA y la hipersensibilidad a un medicamento es un hecho conocido y ya se ha visto previamente en casos como el del Abacavir y el HLA-B\*5701, en el que ya es obligatorio su determinación previa al inicio del tratamiento. De hecho, la FDA ya recomienda el tipaje del HLA-B\*1502 previo al inicio de la terapia con carbamacepina en pacientes de origen asiático.

Otra posible causa de la NET por medicamentos es la de origen inmunoalérgico, que se debería a una reacción cruzada del sistema autoinmunitario con el fármaco o alguno de sus metabolitos. Este tipo de reacción es independiente de la dosis administrada, y en el caso del alopurinol esta reacción de hipersensibilidad se debería al oxipurinol, principal metabolito activo<sup>6</sup>. Este tipo de reacción suele ocurrir en pacientes con insuficiencia renal tratados con dosis habituales tras 2-6 semanas desde el inicio del tratamiento, debido en parte a que el aclaramiento del fármaco está disminuido.

El tratamiento consiste en retirada inmediata de fármaco, medidas de soporte como un gran quemado y prevención de la sepsis<sup>1,3</sup>. En cuanto al tratamiento farmacológico no existe consenso. Se han reportado estudios no concluyentes con corticoides a bajas dosis<sup>7</sup>. La inmunoglobulina humana inespecífica a altas dosis es la única que parece mostrar un beneficio en la mortalidad asociada a NET y es habitualmente la terapia más utilizada. La plasmaféresis también se utiliza frecuentemente, aunque su beneficio tampoco ha sido demostrado<sup>1,3,6</sup>.

Según datos recogidos en el sistema FEDRA de Farmacovigilancia, desde 1982 hasta 2010 se identificaron 960 casos de las reacciones dermatológicas de interés, 62 de las cuales resultaron mortales (6,5%). El alopurinol, los antiepilépticos y los antibióticos betalactámicos se asociaron con valores de los riesgos estadísticamente significativos<sup>8</sup>.

La sospecha de reacción adversa por medicamentos fue comunicada al Centro de Farmacovigilancia de referencia mediante el sistema de tarjeta amarilla.

## Bibliografía

- Harr T, French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5:39-50.
- Aihara M. Pharmacogenetics of cutaneous adverse drug reactions. *J Dermatol.* 2011;38:246-54.
- Lissia M, Mulas P, Bulla A, Rubino C. Toxic epidermal necrolysis (Lyell's disease). *Burns.* 2010;36:152-63.
- Cheng WH, Hung SI. Genetic markers and danger signals in Stevens-Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Allergol Int.* 2010;59:325-32.
- Somkrua R, Eickman EE, Saokaew S, Lohitnavy M, Chaiyakunapruk N. Association of HLA-B\*5801 allele and allopurinol-induced Stevens Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med Genet.* 2011;12:118-28.

6. Cid L, Novoa E, Padrón B. Necrólisis epidérmica tóxica (enfermedad de Lyell) secundaria a alopurinol. *Farm Hosp.* 2009;33:229-33.
7. Worwick S, Cotliar J, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a review of treatment options. *Dermatol Ther.* 2011. pp. 24-2.
8. Sáinz M, Salado I, Ferrándiz-Pulido C, Velasco V, Martín-Arias LH, et al. Reacciones dermatológicas graves producidas por fármacos. Serie de casos del Sistema Español de Farmacovigilancia. Libro resumen X Jornadas de Farmacovigilancia. 2010. p. 133.

Ana Gómez-Lobon<sup>1\*</sup>, Nuria Galán Ramos<sup>1</sup>  
y Rosa Gastaldo Simeón<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Servicio de Farmacia.* <sup>2</sup>*Servicio de Medicina Intensiva, Hospital de Manacor.*

\* Autor para correspondencia.

*Correo electrónico:* anagomezlobon@gmail.com (Ana Gómez-Lobon)

Recibido el 7 de octubre de 2012; aceptado el 14 de octubre de 2012.

**DOI: 10.7399/FH.2013.37.1.143**