



ERITEMA FIJO MEDICAMENTOSO POR DIPIRONA. A PROPÓSITO DE UN CASO

Autores: Dr. Idalberto Castellano Gómez ¹, Dra. María Esther Parada Escalona ², Dra. Gretel Reyna Gómez ³.

¹ Especialista de Primer Grado en Alergología. Diplomado en Sangre y Sistema Inmune. Diplomado en Ultrasonido Diagnóstico. Profesor Asistente. Servicio de Alergia e Inmunología. Hospital Provincial General "Carlos Manuel de Céspedes". Bayamo, Granma, Cuba.

² Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral y Alergología. Ms.C En Atención Integral al Niño. Profesora Asistente. Servicio de Alergia e Inmunología. Hospital Provincial General "Carlos Manuel de Céspedes". Bayamo, Granma, Cuba.

³ Especialista de Primer Grado en Medicina General Integra. Residente de tercer año de Alergología. Hospital Provincial General "Carlos Manuel de Céspedes". Bayamo, Granma, Cuba.

E-mail del primer autor: icastellano@nauta.cu

RESUMEN

Introducción: El eritema fijo medicamentoso (EFM) es una variante especial de toxicodermia caracterizada por la aparición de lesiones cutáneas y/o mucosas que presentan recurrencia siempre en la misma localización tras la administración del agente causal, normalmente un fármaco. El diagnóstico es fundamentalmente clínico, basado en una anamnesis exhaustiva y en el reconocimiento de las manifestaciones clínicas características de esta entidad.

Objetivo: Presentar un caso de eritema fijo medicamentoso por dipirona y describir la metodología empleada para corroborar el diagnóstico.



Materiales y métodos: La paciente objeto de estudio fue atendida en la consulta de alergia del Hospital Provincial General “Carlos Manuel de Céspedes” de Bayamo. Se realizó historia clínica alergológica según metodología establecida en el servicio y examen físico detallado, se indicó batería de exámenes complementarios (hematología, química sanguínea, estudios inmunológicos y biopsia cutánea), se realizó prueba de provocación oral abierta con 300 mg de dipirona (metamizol sódico) previo consentimiento informado.

Resultados: Luego de la administración por vía oral de dipirona (provocación oral abierta), se reprodujeron las lesiones cutáneas.

Conclusiones: La confección de una historia clínica detallada con especial énfasis en los antecedentes de toma de fármacos, permiten realizar el diagnóstico correcto de EFM. La realización de la prueba de provocación oral abierta permite reproducir las lesiones.

Palabras clave: eritema fijo medicamentoso, toxicodermias, reacción adversa a medicamentos, dipirona, metamizol.

INTRODUCCION

Las reacciones cutáneas adversas medicamentosas (RCAM), también conocidas como toxicodermias, son dermatosis que pueden afectar la piel, las mucosas o los anejos, causadas por la administración de un fármaco por distintas vías: tópica, parenteral, oral o inhalatoria. ⁽¹⁾.

Se estima que entre el 10 al 15 % de los pacientes medicados desarrollan reacciones adversas a medicamentos (RAM). A pesar de su alta prevalencia, la identificación del agente causal es un desafío diagnóstico y terapéutico, principalmente en pacientes que reciben múltiples medicamentos. ⁽²⁾



Una reacción adversa a medicamentos (RAM) es un efecto perjudicial o indeseado que ocurre tras la administración de un fármaco a dosis normalmente usadas en el hombre para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de sus enfermedades. Las RAM constituyen una importante causa de morbilidad, de aumento de los costos sanitarios y disminución de la calidad de vida. ⁽³⁾

Las RAM se pueden clasificar en reacciones tipo A (predecibles) o tipo B (impredecibles). Las reacciones predecibles representan el 80 % de las RAM, se caracterizan por ser dosis dependiente, pueden ser consecuencia de las acciones farmacológicas de los medicamentos y suelen afectar a individuos sanos. Se pueden clasificar en: efectos colaterales, efectos secundarios, teratogenicidad, carcinogénesis, interacciones medicamentosas y sobredosis / intoxicación. ⁽³⁾

Las reacciones tipo B o impredecibles representan el 20 % de las RAM, no son dosis dependientes, están relacionadas con la respuesta inmunológica o con las diferencias genéticas en individuos susceptibles. Según su mecanismo de acción pueden clasificarse en: idiosincrasia, intolerancia, hipersensibilidad no inmunológica (pseudoalérgicas o anafilactoideas) e hipersensibilidad inmunológica (alérgica). ⁽³⁾

Entre las reacciones impredecibles están las reacciones alérgicas o de hipersensibilidad, que son una respuesta anormal a un medicamento producida por un mecanismo inmunológico, humoral o celular. Constituyen una reacción mediada por un mecanismo inmunológico, se caracteriza por ser específica y estar mediada por anticuerpos y/o linfocitos T sensibilizados. ⁽³⁾



Se observa que las reacciones alérgicas a medicamentos ocurren a cualquier edad, sin embargo, a diferencia de lo que sucede en otras patologías alérgicas (como la rinitis, el asma o la alergia a los alimentos), en las que el primer diagnóstico se produce en la infancia y adolescencia, la alergia a medicamentos suele presentarse, por término medio, en torno a los 40 años; ya que, como es normal, los individuos mayores de 40 años necesitan ingerir más fármacos que los jóvenes, y la posibilidad de sensibilización aumenta con los contactos repetidos. ⁽⁴⁾

Debe señalarse que la mayoría de las erupciones medicamentosas son reacciones inmediatas (urticaria) o de hipersensibilidad retardada (exantemas). Las reacciones inmediatas como el prurito, las ronchas, el angioedema y la anafilaxia aparecen entre algunos minutos y algunas horas después de la toma del fármaco. ⁽⁴⁾

Por su parte, las reacciones de hipersensibilidad retardado mediada por linfocitos T pueden ser exantemas maculosos, papulosos o mixtos, erupciones morbiliformes, eritemas anulares o un eritema confluyente. Una vez que se ha producido la sensibilización a un fármaco particular la administración del mismo puede desencadenar una erupción en 24 a 72 horas o tan tardíamente como a los 14 días tras la administración del fármaco. Es importante para el diagnóstico final, el análisis del tiempo de la reacción y la morfología de las lesiones inducidas por fármacos. ⁽⁴⁾

El eritema fijo medicamentoso es una variante característica de toxicodermia caracterizada por la aparición de lesiones cutáneas y/o mucosas que presentan recurrencias siempre en la misma localización tras la administración del agente causal. Suelen aparecer tras unas pocas horas o 48 horas después de la



administración del medicamento y desaparecen a las 2-3 semanas de la suspensión del mismo. ^(5,6)

Tras la desaparición de las lesiones, persiste una hiperpigmentación residual en el lugar donde estuvieron las lesiones iniciales, que puede durar varias semanas o meses. Afecta a individuos de todas las edades, con una media de 59 años, y es discretamente, más frecuente en mujeres ^(5,6).

Las localizaciones más frecuentes son las extremidades, manos y pies (localización más típica del sexo femenino), las áreas genitales y perianal (localización más típica en los hombres), y la cara, sobre todo en la mucosa labial. Las lesiones no suelen presentarse asociadas a síntomas sistémicos ^(5,6).

Se han descrito más de 100 fármacos y preparados no farmacológicos diferentes asociados a esta particular forma de erupción cutánea. Los que se han relacionado con más frecuencia son trimetropin - sulfametoxazol, antiinflamatorios no esteroideos, tetraciclinas, metronidazol, carbamazepina. No son raros los casos de EFM causados por dipirona (metamizol). ^(4,5,6).

OBJETIVO

Describir un caso clínico de eritema fijo medicamentoso y la metodología empleada para corroborar el diagnóstico.

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio observacional descriptivo tipo reporte de caso. Se presenta un caso clínico de eritema fijo medicamentoso atendido en la consulta de alergia del Centro Médico Ambulatorio del Hospital Provincial General "Carlos Manuel de Céspedes" de Bayamo.



Se realizó historia clínica y examen físico detallado, siguiendo la metodología establecida en el servicio, se indicó batería de exámenes complementarios (hematología, química sanguínea, estudios inmunológicos y biopsia cutánea) y se realizó prueba de provocación oral abierta con 300 mg de dipirona (metamizol sódico), previo consentimiento informado, la cual reprodujo las lesiones cutáneas. En el análisis y discusión de los resultados se realizaron comparaciones con investigaciones de otros autores, lo que permitió alcanzar el objetivo propuesto y arribar a conclusiones.

Consideraciones éticas: El estudio se realizó en condiciones de respeto a los derechos fundamentales de las personas y a los postulados éticos que rigen la investigación biomédica con seres humanos, siguiéndose a estos efectos los contenidos en la Declaración de Helsinki.

Caso Clínico:

Paciente femenina de 49 años de edad, raza blanca, procedencia urbana, con antecedentes de HTA para lo cual lleva tratamiento con enalapril 1 tableta por día. Atendida en la consulta de alergia por la aparición, desde 1 semana antes, de lesiones cutáneas acompañadas de intenso prurito, a las pocas horas de tomar dipirona (metamizol sódico), por presentar malestar general relacionado con un proceso infeccioso de vías respiratorias altas. Refiere episodios anteriores similares, desde 4 años atrás, los cuales tienen una duración de aproximadamente 3 semanas, con resolución progresiva posterior, persistiendo una mácula residual hiperpigmentada y descamación fina. A pesar de tratamientos previos indicados persisten las manifestaciones clínicas descritas.

AAP: No atopia.

AAF: No atopia.

Alergia a medicamentos: no refiere alergia previa.



Datos positivos al examen físico: Piel: lesiones cutáneas eritemato - edematosas, bien delimitadas, pruriginosas, localizadas en tórax, abdomen, región inguinal, raíz de ambos muslos, región posterior de cuello - dorso y cara lateral de muslo izquierdo. En examen físico posterior se observa mácula residual hiperpigmentada con descamación fina.

Exámenes complementarios:

Hb: 115 g / l. Hto: 038 Leucos: 6.0×10^9 / l Poli: 038 Linfo: 048 Eos: 014
Recuento global de eosinófilos: 0.700×10^9 / l

IgE sérica total: 1.24 UI / ml.

IgA: 4.2 g/l. IgG: 5.1 g/l IgM: 0.5 g/l

C3: 0.42 g/l C4: 0.25 g/l

Factor reumatoideo: negativo.

Células LE I, II: no se observan células LE.

Glicemia: 2.1 mmol/l Creatinina: 86.9 umol/l Ácido úrico: 194 umol/l

Colesterol: 4.5 mmol/l Triglicéridos: 0.9 mmol/l

TGP: 9.0 UI TGO: 10.3 UI FAL: 123 U/L

Bilirrubinas: BD 1.8 umol/l BT 3.6 umol/l

Heces fecales I, II, III: D y C negativo.

Exudado vaginal: Cándidas Sí. Trichomonas, KOH negativo.

Rx de tórax: área cardíaca normal, no alteraciones pleuropulmonares.

Biopsia de Piel: el examen microscópico reveló discreta hiperplasia epidérmica con focos de edema intracelular en cuerpo mucoso de Malpigi, un discreto infiltrado inflamatorio crónico linfomonocitario perivascular en dermis reticular superficial con focos de incontinencia pigmentaria sugestivo de erupción fija medicamentosa. No se descarta del todo un eritema multiforme.

Prueba de provocación oral abierta con 300 mg de dipirona (metamizol sódico): resultó positiva, con reaparición de las lesiones en el mismo lugar con características similares a las que presentó en el brote previo con lo que se confirmó el diagnóstico de EFM.



Se administró inmunoglobulina humana 10 % por vía IM, por detectarse disminución de IgG en estudio inmunológico y, clotrimazol óvulos vaginales cada 12 horas por aislamiento de candidas en exudado vaginal.



Derecha: Lesiones eritemato - edematosas, bien delimitadas en parte posterior del cuello y dorso tras la toma de dipirona. Izquierda: Hiperpigmentación residual de 3 semanas de duración que aparece en la misma localización donde estuvo la placa eritematosa aguda.

DISCUSIÓN

El exantema fijo medicamentoso (EFM) fue descrito por primera vez en 1894 por Brocq al observar una erupción en labios y lengua de un paciente que había ingerido 20 g de antipirina y que, al curar, dejaba una hiperpigmentación residual delimitada, este autor comprobó que las lesiones tenían la particularidad de reaparecer en la misma localización unas horas después de administrar por vía oral el fármaco desencadenante. El tiempo de sensibilización varía de semanas a años y una vez producido, el período de aparición varía entre minutos y horas. ^(6,7)



El EFM es un trastorno cutáneo frecuente que puede simular otras enfermedades, por lo que su conocimiento es muy útil para no plantear pruebas diagnósticas y tratamientos innecesarios. Su diagnóstico es esencialmente clínico, basado en las lesiones cutáneas, el antecedente de ingesta de un fármaco y su resolución al retirarlo. ⁽⁷⁾

Su aparición se ha asociado a decenas de fármacos, aunque los que se han relacionado con más frecuencia son sulfamidas (trimetoprim / sulfametoxazol), AINES, tetraciclinas, metronidazol y carbamazepina. Con menos frecuencia, también se han descrito como causa el paracetamol, amoxicilina, ampicilina, eritromicina, hidroxicina, alopurinol. ⁽⁴⁾

Por consiguiente, es básica la anamnesis exhaustiva de la reacción y los medicamentos implicados, labor nada fácil, ya que muchas personas no consideran medicamentos, sustancias que toma de forma habitual pero ocasionalmente como laxantes, analgésicos, jarabes, vitaminas, suplementos dietéticos, etc. Por lo tanto, el diagnóstico es fundamentalmente clínico, basado en la forma de las lesiones cutáneas, el antecedente de ingesta del fármaco y la resolución de las lesiones al retirarlo. ⁽⁴⁾

Algunas de las pruebas que contribuyen a confirmar el diagnóstico de sospecha son: a) la prueba de provocación oral abierta; b) la prueba del parche, y c) la biopsia cutánea. La prueba de provocación abierta consiste en la administración del fármaco sospechoso por vía oral y observar si reproduce las lesiones cutáneas. Esta prueba tiene como inconveniente el hecho de que la aparición de las lesiones suele retrasarse varios días tras la toma del fármaco. Además, no siempre que se readministre el fármaco causante van a reproducirse las lesiones cutáneas de EFM. ⁽⁸⁾



Otra prueba que puede contribuir al diagnóstico de EFM es el estudio histológico mediante biopsia cutánea y tinción mediante hematoxilina-eosina: normalmente se observan hallazgos propios de una toxicodermia, con un infiltrado perivascular e intersticial superficial y profundo, formado por neutrófilos, linfocitos y eosinófilos. Suelen existir queratinocitos necróticos en la epidermis, como se observa en otras formas de toxicodermia. La biopsia cutánea contribuye a descartar otros procesos patológicos con los que podríamos confundir el EFM, y permite confirmar el diagnóstico clínico de sospecha. ^(8,9)

En el EFM las lesiones se desarrollan en la misma localización cada ocasión que se ingiere el medicamento causal y se encuentran de manera más frecuente en la región genital y perianal; sin embargo, pueden ocurrir en cualquier parte de la piel. Las lesiones pueden desarrollarse 30 minutos a 16 horas después de la ingesta del medicamento responsable. Cuando el medicamento se reintroduce, no sólo reaparecen las lesiones en la misma localización, sino que también se desarrollan nuevas lesiones de manera frecuente. En la fase aguda, los pacientes pueden quejarse de una sensación de escozor picazón. ^(10,11).

El tratamiento del EFM consiste en suspender inmediatamente el agente causal y de presentarse síntomas como prurito, puede indicarse corticoides tópicos o antihistamínicos orales. ⁽¹¹⁾

CONCLUSIONES: El EFM es una forma particular y frecuente de toxicodermia, puede ser causada por cualquier fármaco administrado por vía oral. Una anamnesis detallada con énfasis en la historia de toma de medicamentos y una minuciosa exploración física resultan claves para establecer el diagnóstico. La realización de la prueba de provocación oral abierta con el fármaco sospechoso permite reproducir las lesiones.



REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Rojas-Caraballo N, Machado-Mora Y, Lagos-Ordoñez KJ, Bordelois-Abdo JA, Mozo-Bigñotte A. Reacciones cutáneas adversas medicamentosas en el Hospital General Docente "Dr. Agostinho Neto", Guantánamo 2018-2019. Rev Inf Cient [en línea]. 2020 [citado 19 oct 2023]; 99(2):134-141. Disponible en: <http://www.revinfcientifica.sld.cu/index.php/ric/article/view/2811>
2. Zambenardi A, Label M. Reacciones cutáneas adversas a medicamentos: cómo identificar el desencadenante. Actas Dermosifiliogr [Internet]. 2018 [citado 19 oct 2023]; 109(8):699-707. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2018.02.017>
3. Montané E, Santesmases J. Reacciones adversas a medicamentos. Med Clin (Barc) [Internet]. 2020 [citado 19 oct 2023]; 154(5):178-84. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2019.08.007>
4. Lobera Labairu T. ¿Qué es la alergia a medicamentos? Cap. 28. p.301-8. Libro de las enfermedades alérgicas. 2da. ed. Bilbao, España: Fundación BBVA. [En línea] 2021 [citado 12 oct 2023]. Disponible en: <http://www.fbbva.es/alergia>
5. Fustá-Novell X, Bosch-Amate X, Morgado-Carrasco D. Eritema fijo medicamentoso. Atención Primaria Práctica [Internet]. 2019; 1(3):55-6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.appr.2019.02.002>
6. Vázquez-Osorio I, Gonzalvo-Rodríguez P, Mallo-García S, Rodríguez-Díaz E. Exantema fijo medicamentoso ampolloso generalizado por metamizol. Piel (Barc, Internet) [Internet]. 2019 [citado 19 oct 2023]; 34(8):474-6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.piel.2018.08.004>



7. Médicos P. Exantema fijo medicamentoso por metamizol. Presentación de un caso clínico. 2016 [citado 2023 nov 4]; Disponible en: <http://www.revista-portalesmedicos.com/revista-medica/exantema-fijo-medicamentoso-metamizol-nolotil/>
8. Elizondo MC. Erupciones por medicamentos: un reto diagnóstico [Internet]. Medigraphic.com. [citado 19 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcliescmed/ucr-2018/ucr183h.pdf>
9. Kidon M, Blanca-Lopez N, Gomes E, Terreehorst I, Tanno L, Ponvert C, et al. EAACI/ENDA Position Paper: Diagnosis and management of hypersensitivity reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs (AINEs) in children and adolescents. *Pediatr Allergy Immunol* [Internet]. 2018 [citado 19 Oct 2023]; 29(5):469–80. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/pai.12915>
10. Machado-Alba JE, Urbano-Garzón SF, Gallo-Gómez YN, Zuluaga S, Henao Y, Parrado-Fajardo IY. Reacción de anafilaxia grave por dipirona sin antecedente de hipersensibilidad. Informe de caso. *Colomb J Anesthesiol* [Internet]. 2017 [citado 19 Oct 2023]; 45:8–11. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rca.2015.11.010>
11. García López BE, Mondragón García D, Velasco Medina AA, Velázquez Samano G. Eritema pigmentado fijo secundario a AINE: Reporte de caso. *Rev Alerg Mex* [Internet]. 2023; 70(3):203. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.29262/ram.v70i3.1268>

Los autores certifican la autenticidad de la autoría declarada, así como la originalidad del texto.