



Farmacia HOSPITALARIA

www.elsevier.es/farmhosp



CARTAS AL DIRECTOR

Necrólisis epidérmica tóxica (enfermedad de Lyell) secundaria a alopurinol

Toxic epidermal necrolysis (Lyell's syndrome) secondary to alopurinol

Sr. Director:

La necrólisis epidérmica tóxica (NET) es una enfermedad mucocutánea caracterizada por la formación de vesículas y exfoliación de la piel (signo de Nikolsky positivo, despegamiento laminar de la epidermis al presionar lateralmente con el dedo sobre la piel), de forma similar a las lesiones descritas por quemaduras de segundo grado, mucositis, conjuntivitis y procesos infecciosos^{1,2}. En la mayoría de los casos, existe afectación de las mucosas. El pronóstico depende de la extensión de la superficie corporal afectada. Suele estar inducida por fármacos (antiepilépticos, sulfamidas, aminopenicilinas, ciertas familias de antiinflamatorios no esteroideos y alopurinol).

El alopurinol es un fármaco hipouricemiante utilizado en numerosos pacientes. Aunque su administración es bien tolerada, pueden aparecer efectos adversos en el 1-2% de los casos, entre los que se describen cuadros cutáneos como exantemas maculopapulosos y dermatitis exfoliativas (NET).

La NET tiene una tasa de mortalidad que varía entre el 35 y el 40% según los diversos autores, con una alta morbilidad. No se conoce un tratamiento totalmente efectivo, aunque se han probado diferentes medidas terapéuticas con resultados dispares³. La experiencia actual indica que la suspensión inmediata del fármaco desencadenante, el envío temprano a un centro especializado en el tratamiento de quemaduras, la prevención de la sepsis y el manejo agresivo de las lesiones mucopidérmicas aumenta la supervivencia de los pacientes.

Descripción del caso

Mujer de 29 años, con antecedentes de hipertensión arterial, esclerosis tuberosa, poliquistosis renal, insuficiencia renal crónica, hiperparatiroidismo secundario, uropatía obstructiva, hematoma organizado y déficit de proteína S en tratamiento con prednisona 7,5 mg al día, tacrolimus 5 mg 2 veces al día, darbepoetin alfa 40 µg semanal y acenocumarol (dosis en función INR). Acudió a urgencias por reac-

ción exantemática generalizada y muy pruriginosa de 2 días de evolución, con edema conjuntival y lagrimeo. Refirió inicio de tratamiento con alopurinol 300 mg y simvastatina 10 mg en los 15 días previos por hallazgo de hiperuricemia e hipercolesterolemia en la última analítica de control. Ingresó en el servicio de nefrología para estudio. En la exploración se observó un exantema multiforme generalizado, más intenso en facies y tronco, pruriginoso, con pequeñas lesiones ampollosas periumbilicales y sacras; cara en alas de mariposa, sin adenopatías en cuello, ni axila ni ingles; los ojos, con conjuntiva eritematosa y dolorosa con pupilas puntiformes y disminución de la agudeza visual, párpados intensamente eritematosos y con pequeñas ampollas; la mucosa oral también eritematosa, dolorosa y con vesículas. En la analítica se objetivó: hemoglobina 10,3 g/dl, leucocitos 4.500 cel/µl (al ingreso 4,2% de eosinófilos y 9 días después 48%), plaquetas 176.000 cel/µl, INR 4,7, glucosa 130 mg/dl, creatinina 4,8 mg/dl, urea 146 mg/dl y albúmina 3,3 g/dl.

La presentación clínica inicial es una posible toxicodermia con menos del 10% de la superficie corporal afectada (signo de Nikolsky negativo) y queratitis filamentosa bilateral relacionada con la administración de alopurinol. Se procedió a la retirada inmediata del fármaco. Con este cuadro clínico y bioquímico compatible con NET, se inició tratamiento sintomático similar al de un "gran quemado": antibioterapia profiláctica e hidratación intensiva, soporte nutricional y control del equilibrio hidroelectrolítico. Valorada por el servicio de dermatología, se decidió no practicar un estudio histológico por el riesgo elevado de sobreinfección bacteriana con la realización del mismo. Se procedió a evaluación oftalmológica y profilaxis antiséptica-antibiótica ocular.

Inicialmente, presentó buena evolución clínica con pequeñas ampollas de predominio en tronco. A continuación, experimentó un empeoramiento progresivo del cuadro cutáneo, con aparición de grandes ampollas en el tronco, la cara y el cuello, los miembros inferiores, los genitales y los pliegues (más del 50% de NET); cuadro febril sin foco aparente de una semana de evolución con hemocultivos negativos pese a estar cubierta de forma escalonada y progresiva con cloxacilina (posteriormente se pasó a linezolid por alergia a vancomicina), ceftazidima y amikacina más tratamiento con fluconazol oral ante la presencia de levaduras en orina. Se la trasladó a la unidad de quemados, dada la gravedad del caso, para completar tratamiento. La paciente fue dada de alta al mes del ingreso con casi la resolución del cuadro

dermatológico inicial, del exantema facial y de las lesiones residuales, sobre todo en el tórax y ambos muslos; se llevaron a cabo controles periódicos en oftalmología por la queratitis bilateral secundaria.

Discusión

La causa posible de NET por fármacos está fundamentada en una alteración en el metabolismo del fármaco causante, que provoca una reacción cruzada con el sistema autoinmunitario, sobre todo en la piel, y es independiente de la dosis administrada.

La NET por alopurinol parece tener un origen inmunoalérgico, mediado por una reacción de hipersensibilidad al oxipurinol, principal metabolito y causante de la mayoría de sus acciones farmacológicas. Su aclaramiento es directamente proporcional al aclaramiento de creatinina, por lo que, a pesar de tratarse de una reacción de hipersensibilidad, independiente de la dosis, suele ocurrir en pacientes con insuficiencia renal tratados con dosis habituales⁴. El comienzo de los síntomas se suele producir tras 2-6 semanas de tratamiento⁵. Generalmente, el cuadro clínico remite al eliminar el foco tóxico causante.

Tras revisar la base de datos bibliográfica Medline, a través de PubMed, con varios sistemas de búsqueda con las palabras clave "necrólisis epidérmica tóxica" y "alopurinol", se han encontrado referencias en las revistas científicas en los últimos 5 años^{3,4}. Sin embargo, nuestro caso nos parece interesante porque un fármaco tan ampliamente utilizado en la población como puede ser el alopurinol, en determinados pacientes susceptibles, como los pacientes con insuficiencia renal, puede desencadenar efectos adversos, que aunque conocidos, son raros y potencialmente mortales.

Aunque la NET por alopurinol es un efecto adverso documentado, la severidad del cuadro clínico y la escasa frecuencia de su manifestación justifican su notificación y exigen su rápida detección y tratamiento con el objetivo de minimizar la morbilidad asociada.

En nuestro caso, la secuencia temporal del comienzo de administración de alopurinol con el inicio de enfermedad está justificada. Dada la gravedad de la paciente, no se efectuó una reexposición al fármaco.

La sospecha de reacción adversa fue comunicada por el servicio de farmacia al Centro de Farmacovigilancia de referencia mediante el sistema de tarjeta amarilla. La aplicación del algoritmo del Sistema Español de Farmacovigilancia (modificado de Karch y Lasagna), empleado para valorar la imputabilidad y el origen causal de que la NET fuese producida por alopurinol, obtuvo un resultado de posible (registrado con el número 9296)

L. Cid Conde^{a,*}, E. Novoa Fernández^b y B. Padrón Rodríguez^a

^aServicio de Farmacia, Hospital Comarcal Valdeorras, O Barco de Valdeorras, Ourense, España

^bServicio de Nefrología, Hospital Comarcal Valdeorras, O Barco de Valdeorras, Ourense, España

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lucidcon@hotmail.com
(L. Cid Conde).

Bibliografía

1. Díaz de León-Ponce M, Moreno-Santillán AA, González-Díaz JI, Briones-Garduño JC. Necrólisis epidérmica tóxica. Cir Ciruj. 2006;74:37-40.
2. García Doval I, Roujeau JC, Cruces Prado MJ. Necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson: clasificación y actualidad terapéutica. Actas Dermosifiliogr. 2000;91:541-51.
3. De Juan Martín F, Bouthelier Moreno M, Martín Bravo MC, Meleno Gimeno J. Necrólisis epidérmica tóxica tratada con inmunoglobulina intravenosa. An Esp Pediatr. 2002;56:370-1.
4. Gutiérrez-Macías A, Lizarralde-Palacios E, Martínez-Ordiozola P, Miguel-De la Villa M. Fatal allopurinol hypersensitivity syndrome after treatment. BMJ. 2005;331:623-4.
5. Rivas P, Calvo R, Molineli M, Díaz M. Síndrome de hipersensibilidad al alopurinol. Rev Clin Esp. 2001;201:493.

Disfagia neuromuscular asociada a risperidona

Neuromuscular dysphagia associated with risperidone

Sr. Director:

La disfagia neuromuscular se define como un trastorno de la deglución que aparece en torno a una lesión del sistema nervioso. La severidad de este síntoma puede variar desde una dificultad moderada hasta la total imposibilidad para la alimentación oral. Los afectados ven alterados los mecanismos que conforman desde la masticación hasta el desplazamiento del bolo alimenticio de la boca hacia el estómago. Por tanto, se trata de una disfunción grave que debe diagnosticarse y tratarse de forma temprana debido a la importante morbilidad asociada que presenta.

La risperidona es un agente antipsicótico, derivado benzisoxazólico, emparentado estructuralmente con las butirofenonas. Es un importante antagonista D2 al que se le atribuye una incidencia de efectos secundarios extrapiramidales menor que la de los antipsicóticos clásicos. Está indicado en el tratamiento de la esquizofrenia, episodios maníacos en trastornos bipolares, tratamiento a corto plazo (6 semanas) de la agresión persistente que pueda aparecer en pacientes con demencia tipo Alzheimer y que no responden a otras medidas no farmacológicas y en el tratamiento sintomático a corto plazo (6 semanas) de la agresión persistente en los trastornos de la conducta en niños de 5 años en adelante¹. Aunque la disfagia neuromuscular no está descrita como reacción adversa, en su ficha técnica sí aparece que uno de los efectos adversos poco frecuentes asociados a la risperidona en monoterapia es la discinesia tardía¹. Una discinesia tardía puede desencadenar una disfagia orofaríngea, tal y como hemos encontrado descrito en 5 casos clínicos en las principales fuentes bibliográficas (Medline).

Caso clínico

Mujer de 30 años, institucionalizada, diagnosticada de síndrome de Madelung, retraso mental severo y enanismo mesomérico, en tratamiento desde hace 2 años con: lactu-