

CARTA CLÍNICA

Eritema fijo medicamentoso múltiple por alopurinol



Generalized fixed drug eruption due to allopurinol

Aunque dentro de la comunidad científica no hay una definición unánime para el término «polifarmacia», se estima que más del 40% de los adultos cuya edad supera los 65 años toma al menos cinco medicamentos¹. Además, entre adultos mayores no institucionalizados puede llegar hasta el 27% de los casos². Es bien conocido que la polifarmacia asocia un mayor riesgo de aparición de interacciones farmacológicas, de efectos adversos, y dificulta la adherencia terapéutica; Con todo ello, existe un aumento de la morbimortalidad e incrementa los costes sanitarios³.

En muchas ocasiones las reacciones farmacológicas mucocutáneas o toxicodermias en pacientes ancianos pluripatológicos con polifarmacia asociada suponen un reto diagnóstico. El eritema fijo medicamentoso (EFM) es una toxicodermia infrecuente, secundaria a la activación de linfocitos CD8+ intraepidérmicos, con una presentación clínica característica en forma de placas, generalmente únicas, bien definidas, de contorno ovalado y coloración violácea, que pueden tener una zona central ampollosa. El término «fijo» hace referencia a la reaparición de la lesión en la misma localización tras la re-exposición al mismo fármaco; los labios, las palmas, las plantas, los genitales o las ingles son los lugares más frecuentemente implicados⁴. Entre los agentes causales se encuentran los antibióticos (sobre todo trimetoprim-sulfametoxazol), AINE, salicilatos o anticonceptivos orales⁵.

Se presenta el caso de un varón de 77 años sin alergias medicamentosas conocidas, con antecedentes de hipertensión arterial, enfermedad renal crónica, dislipidemia, hiperplasia benigna de próstata, estenosis del canal lumbar y poliartrrosis; estaba en tratamiento crónico con olmesartán/hidroclorotiazida, rosuvastatina, tamsulosina, paracetamol, gabapentina, tapentadol, paroxetina, prednisona, omeprazol, calcio y vitamina D.

A los 4 días de iniciar tratamiento con alopurinol 300 mg/día por vía oral por hiperuricemia asintomática desarrolla unas lesiones eritematovioláceas, algunas con ampolla central y otras con ulceración, localizadas en el pene, el escroto y las extremidades inferiores (fig. 1A). No refería fiebre ni otra sintomatología, ni

recordaba antecedente traumático. En la biopsia cutánea se apreció una ampolla subepidérmica, queratinocitos necróticos aislados en epidermis, así como un infiltrado linfocitario perivascular (fig. 1B), todo ello compatible con EFM múltiple. Tras la retirada del fármaco sospechoso e iniciar tratamiento con corticoides tópicos de potencia media se produjo la resolución completa de las lesiones.

El EFM con aparición de múltiples lesiones (EFMM) es una variante rara donde el número de localizaciones afectadas puede incrementarse con la re-exposición al fármaco. El periodo de latencia medio hasta la aparición de las lesiones es de 24 horas tras la exposición. La mayoría de casos descritos se han relacionado con antibióticos (especialmente quinolonas) y AINE⁶.

El alopurinol es un agente hipouricemiente inhibidor de la xantina oxidasa relacionado con diversas formas de toxicodermia, especialmente casos severos que requieren hospitalización, aunque raramente de EFM. Entre los factores de riesgo asociados a una potencial hipersensibilidad a este fármaco se encuentran el sexo femenino, edad superior a 60 años, presencia de comorbilidad cardíaca y/o renal, manejo de dosis superiores a 100 mg al día o su prescripción en pacientes con hiperuricemia asintomática⁷.

El diagnóstico de EFM se basa en una adecuada correlación clínico-patológica y temporal. Los hallazgos histológicos característicos son infiltrado liquenoide con degeneración vacuolar de la capa basal epidérmica, necrosis de queratinocitos o incontinencia pigmentaria en crestas interpapilares por daño melanocítico.

En aquellos pacientes en los que es difícil encontrar el agente causal se recomienda realizar pruebas de contacto para confirmar el diagnóstico, ya que los test de provocación oral en EFMM están contraindicados. Aunque no se ha publicado una técnica estandarizada, los test de provocación tópica deben realizarse al menos dos semanas después de la resolución del cuadro cutáneo. Para ello, se diluye el agente sospechoso en agua o vaselina a una concentración entre 1 y 20% y se aplica sobre la localización previa de una de las lesiones⁵. No obstante, existe una tasa de falsos negativos relacionada con el momento en que se realiza la prueba, con la concentración empleada y con la capacidad de penetración del fármaco⁸. Por tanto, las pruebas de contacto suponen una herramienta complementaria para el diagnóstico etiológico, pero no se hacen de manera rutinaria.

En nuestro caso no fue preciso realizar test de provocación tópica tras el diagnóstico de EFM, ya que se identificó al

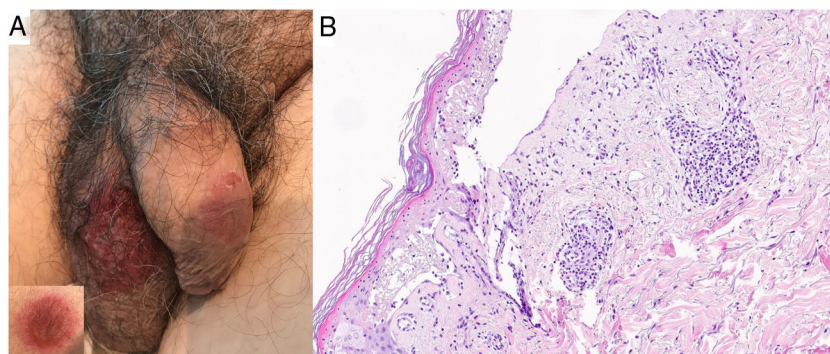


Figura 1 A) En la región genital se aprecian dos placas circulares de 6 cm (lesión escrotal) y 4 cm (lesión peneana) de diámetro máximo, eritematovioláceas y con zona ampollosa central de una semana de evolución. En el recuadro inferior izquierdo, detalle de una lesión de aparición reciente en cuyo centro se visualiza una ampolla de contenido seroso y tensa, con zona periférica eritematosa. B) Hematoxilina-eosina ($\times 20$): ampolla subepidérmica con necrosis de queratinocitos epidérmicos e infiltrado inflamatorio dérmico perivascular superficial de predominio linfocitario.

alopurinol como potencial agente desencadenante del cuadro. En primer lugar, se evidenció una adecuada relación temporal entre la introducción del fármaco y la aparición de las lesiones cutáneas (periodo de latencia de 4 días); en segundo lugar, tras las sucesivas re-exposiciones diarias al fármaco no solo se apreció la persistencia de la lesión inicial, sino que aparecían otras nuevas en localizaciones contiguas, y en tercer lugar, se evidenció una resolución completa del cuadro cutáneo tras la suspensión del alopurinol, sin que se evidenciaran signos de recidiva.

Aunque el curso clínico es generalmente benigno, la resolución del cuadro cutáneo puede ser tórpida en los casos de EFMM en los que no se identifica el agente causal. Con respecto al tratamiento, el empleo de corticoides de potencia media o alta durante 7 a 10 días puede ayudar a un alivio sintomático de las lesiones⁵.

Como conclusión, se describe el primer caso clínico de EFM con múltiples lesiones por alopurinol, donde la sospecha diagnóstica es fundamental para la resolución rápida del cuadro, favoreciendo a su vez una disminución de la morbimortalidad.

El paciente ha dado su consentimiento para publicar el caso (incluidas imágenes asociadas) y se han seguido los protocolos de los centros de trabajo sobre tratamiento de la información de los pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Gurwitz JH, Field TS, Harrold LR, Rothschild J, Debellis K, Seger AC, et al. Incidence and preventability of adverse drug

events among older persons in the ambulatory setting. *JAMA*. 2003;289:1107–16.

- Gutiérrez-Valencia M, Aldaz Herce P, Lacalle-Fabo E, Contreras Escámez B, Cedeno-Veloz B, Martínez-Velilla N. Prevalence of polypharmacy and associated factors in older adults in Spain: Data from the National Health Survey 2017. *Med Clin (Barc)*. 2019;153:141–50.
- Rodrigues MCS, de Oliveira C. Drug-drug interactions and adverse drug reactions in polypharmacy among older adults: An integrative review. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2016;24:e2800.
- Shiohara T, Mizukawa Y. Fixed drug eruption: A disease mediated by self-inflicted responses of intraepidermal T cells. *Eur J Dermatol*. 2007;17:201–8.
- Flowers H, Brodell R, Brents M, Wyatt JP. Fixed drug eruptions: Presentation, diagnosis, and management. *South Med J*. 2014;107:724–7.
- Kornmehl H, Gorouhi F, Konia T, Fung MA, Tartar DM. Generalized fixed drug eruption to piperacillin/tazobactam and review of literature. *Dermatol Online J*. 2018;24, 13030/qt8cr714g5.
- Loo CH, Tan WC, Khor YH, Chan LC. A 10-years retrospective study on Severe Cutaneous Adverse Reactions (SCARs) in a tertiary hospital in Penang, Malaysia. *Med J Malaysia*. 2018;73:73–7.
- Lee HJ, Kim HS, Park YM, Kim HO, Lee JY. Fixed drug eruption due to allopurinol: Positive oral provocation. *Ann Dermatol*. 2011;23 Suppl 3:S402–3.

A. Lapeña Casado*, P. Villagrasa Boli, E.A. Bularca, J. Monte Serrano y L. Prieto Torres

Servicio de Dermatología y Venereología, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: alapeca93@gmail.com

(A. Lapeña Casado).