

INFORME DE CASO

Eritema polimorfo secundario al uso de la carbamazepina durante el embarazo. Presentación de una paciente

Erythema multiforme secondary to the use of carbamazepine during pregnancy: report of a patient

Dr. Juan Carlos Ojeda Blanco

MSc. Dr. Juan Antonio Suarez González

MSc. Dr. Mario Gutiérrez Machado

Hospital Ginecoobstetrico “Mariana Grajales”, Santa Clara, Villa Clara, Cuba

RESUMEN

Las farmacodermias generan en la piel cuadros clínicos muy diversos que, en ocasiones, imitan enfermedades dermatológicas muy bien definidas y que provocan confusión con ellas; la eliminación inmediata de la droga es esencial para el manejo de estos pacientes. Se presenta un caso de farmacodermia secundaria al uso de carbamazepina en una embarazada de 29.3 semanas que asistió a la Consulta de Medicina Interna por un rash máculopapuloso que se generalizó hasta abarcar el 90% de la superficie cutánea. La paciente evolucionó de forma satisfactoria al suspender el tratamiento anticonvulsivante; los síntomas dermatológicos desaparecieron.

Palabras clave: eritema multiforme, carbamazepina, embarazo

ABSTRACT

Drug-induced skin disorders cause very different clinical symptoms in the skin that sometimes mimic well-defined dermatologic diseases and cause confusion with them. The immediate elimination of the drug is essential to the management of these patients. It is reported the case of a drug-induced skin disorder secondary to the use of carbamazepine in a 29.3-week-pregnant woman who attended the Internal Medicine Consultation due to a maculopapular rash that was generalized to encompass 90% of the skin surface. The patient progressed satisfactorily after discontinuing the anticonvulsant treatment; dermatological symptoms disappeared.

Key words: erythema multiforme, carbamazepine, pregnancy

Las reacciones cutáneas por fármacos, llamadas también toxicodermias, farmacodermias y dermatosis por medicamentos, presentan una variedad de

formas clínicas, mecanismos diversos, compromiso interno posible y un espectro de severidad de leve a fatal.^{1,2}

Las reacciones adversas cutáneas medicamentosas afectan aproximadamente al 2.2% de los pacientes hospitalizados que reciben algún tipo de tratamiento sistémico. Su incidencia real es difícil de precisar pues, para aseverar que un fármaco es responsable de determinada reacción, debe cumplir una serie de criterios en base a variables a comprobar. De todos los fármacos, los que más frecuentemente se vinculan a farmacodermias son los antibióticos (41%), principalmente los derivados penicilínicos y las sulfonamidas, los antiinflamatorios no esteroideos (11%) y los anticonvulsivantes (10%).³ Se debe tener en cuenta que las farmacodermias generan en la piel cuadros clínicos muy diversos que, en ocasiones, imitan enfermedades dermatológicas muy bien definidas y que provocan confusión con ellas; prácticamente todas las lesiones cutáneas elementales pueden formar parte de erupciones producidas por fármacos.

La carbamazepina se incluye en la categoría de riesgo C durante el embarazo. En estudios de reproducción realizados en ratas se ha demostrado que tiene efectos adversos cuando se administra por vía oral en dosis de 10 a 25 veces - la dosis máxima diaria para humanos que es de 1.200mg-. En humanos la carbamazepina cruza rápidamente la barrera placentaria (entre 30 a 60 minutos) y el fármaco se acumula en los tejidos fetales; los niveles más altos se encuentran en el hígado y los riñones, más que en el cerebro y los pulmones.

No se han realizado estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Los datos epidemiológicos sugieren que puede haber una asociación entre el uso del medicamento durante el embarazo y ciertas malformaciones congénitas, incluida la espina bífida. Solamente se debe usar durante el embarazo si el posible beneficio justifica el posible riesgo para el feto; la paciente recibió la carbamazepina por el diagnóstico de una epilepsia parcial.

Las características farmacocinéticas de dicho fármaco son complejas porque están influidas por su limitada solubilidad en agua y por la capacidad para aumentar su conversión, en un metabolito activo, por las enzimas oxidativas del hígado.^{4,5} Como manifestaciones adversas de dicho fármaco se describen reacciones cutáneas, mucosas, en faneras y en otros órganos.

PRESENTACIÓN DE LA PACIENTE

Paciente del sexo femenino, de 25 años, con un embarazo de 29.3 semanas de edad gestacional, que asistió a la Consulta de Medicina Interna por presentar rash máculoeritematoso, erupción urticariforme en el tronco y los miembros superiores e inferiores y prurito intenso, por lo que se decidió su internación.

Se pidió una interconsulta al Especialista en Medicina Interna por cefalea hemicraneana con pobre respuesta al uso de analgésicos orales. En el interrogatorio se precisaron, previa a la cefalea hemicraneana, otros síntomas

como visión borrosa y sensación de desmayo, con aparición previa al embarazo, que se ha intensificado durante la gestación.

Se interpretó inicialmente como una cefalea migrañosa y se comenzó un tratamiento con carbamazepina, 200mg, en dosis de $\frac{1}{4}$ de tableta cada ocho horas -se incrementó la dosis, paulatinamente, hasta una tableta cada ocho horas-. Además, se precisó realizar un electroencefalograma, que posteriormente informó una disritmia cerebral paroxística focal que lleva al diagnóstico definitivo de una epilepsia parcial.

Al mes de tratamiento anticonvulsivante comenzó a presentar lesiones eritematopapulosis generalizadas sin afectación de las mucosas (figuras 1 y 2) que se interpretaron como un eritema polimorfo secundario al uso de carbamazepina. En interconsulta con el Especialista en Dermatología se determinó suspender el medicamento e iniciar un tratamiento con esteroides orales y tópicos y antihistamínicos. Se sustituyó la carbamazepina por el fenobarbital, 100mg, una tableta en el horario de la noche. La paciente mejoró los síntomas dermatológicos y se decidió darle el egreso con seguimiento ambulatorio.



Figuras 1 y 2. Lesiones eritematopapulosis generalizadas

COMENTARIO FINAL

Al retirar el fármaco las lesiones dermatológicas desaparecieron y el embarazo continuó su evolución normal y llegó al término sin esas lesiones ni complicaciones de la epilepsia.

Los anticonvulsivantes son un grupo de medicamentos cuya utilización está ampliamente difundida.⁶ Las indicaciones son muy diversas: en la epilepsia, en los trastornos bipolares, en el traumatismo cráneo-encefálico, en la quimioterapia, en las metástasis cerebrales, en las neuralgias, etc.

Todos los anticonvulsivantes provocan reacciones adversas que, en la piel, son muy variadas y los mecanismos patogénicos que los provocan, en general, se pueden dividir en dos grupos: los mediados inmunológicamente y los no inmunológicos;⁷ sin embargo, en algunos casos, los mecanismos para desencadenar estas reacciones no son totalmente conocidos.⁸ Existen reacciones que pueden depender de uno u otro mecanismo independientemente, como ocurre en la urticaria, la angioedema y las vasculitis. Dentro de las diversas dermatosis que producen estas drogas los síndromes de hipersensibilidad, el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica por anticonvulsivantes han sido los más estudiados.⁹ Se ha podido comprobar que no es suficiente la exposición al medicamento únicamente, además debe existir una susceptibilidad individual. Los factores genéticos y metabólicos son necesarios para iniciar los síntomas, pero podrían existir factores coadyuvantes como las infecciones víricas. Hay que tener en cuenta que la piel, por medio de los queratinocitos, cumple una importante función metabólica al poseer activo el sistema enzimático del citocromo P 450 por el que se metaboliza la mayoría de los anticonvulsivantes, fundamentalmente los aromáticos.¹⁰ Un defecto local en esta cadena enzimática podría generar una respuesta inmunológica, con importante tropismo cutáneo. La piel es un órgano inmunológico que contiene células de Langerhans y dendríticas que contribuyen a la patogénesis de las reacciones cutáneas, esta combinación de actividades metabólicas e inmunológicas explicaría por qué la piel es el órgano principalmente afectado por los efectos adversos a las drogas.⁸⁻¹⁰

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mullins LE, Guajardo MN, Fuenzalida MM, Clavero CF. Reacciones cutáneas adversas a anticonvulsivantes y estabilizadores del ánimo. *Rev Chil Dermatol*. 2011;27(1):71-6.
2. Cuevas J, Rodríguez-Peralto JL, Carrillo R, Contreras F. Erythema Nodosum Leprosum: Reactional Leprosy. *Sem Cut Med Surg* [Internet]. 2007 Jun [citado 4 Mar 2011];26(2):126-30. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1085562907000119>
3. Kahawita IP, Lockwood DN. Towards understanding the pathology of erythema nodosum leprosum. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. RSTMH [Internet]. 2008 [citado 3 Mar 2011];102(4):329-37. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0035920308000072>
4. Pocaterra L, Jain S, Reddy R, Muzaffarullah S, Torres O, Suneetha S, et al. Clinical course of erythema nodosum leprosum: an 11-year cohort study in Hyderabad, India. *Am J Trop Med Hyg* [Internet]. 2006 May [citado 3 Abr 2011];74(5):868-79. Disponible en: <http://www.ajtmh.org/content/74/5/868.full.pdf+html>
5. Marques Zaghetto J, Mina Yamamoto M, Barreto Souza M, Bezerra Gaspar_Carvalho_da_Silva FT, Hirata CE, Olivales E, et al. Chlorambucil and

- cyclosporine A in Brazilian patients with Behçet's disease uveitis - a retrospective study. Arq Bras Oftalmol. 2010 Jan-Feb;73(1):40-6.
6. Wurmann P, Díaz G, Sabugo F, Soto L, Solanes F, Pino S, et al. Enfermedad de Behçet en Chile: Análisis clínico de 44 casos. Rev Méd Chile. 2009 Oct;137(10):1333-40. doi: /S0034-98872009001000008
 7. Moreira Ríos I, Vázquez Rivera C, Cruz Rodríguez E, Rivera Moreira A, Mujica González DB. Reacción en la lepra: presentación de un caso clínico. Rev Ciencias Médicas [Internet] 2012 Abr [citado 21 Oct 2012];16(2):[aprox. 3 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1561-31942012000200017&script=sci_arttext&tlng=es
 8. Perales J, Sanz M, Sánchez G, Arana T, Cenarro T, García C. Herpes zoster en la consulta de Atención Primaria y su posible relación con varicelas precoces. Rev Pediatr Aten Primaria [Internet]. 2009 [citado 21 Oct 2012];11(supl. 17):e31 Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1139-76322009000700045
 9. Téllez N, Jacas A, Estrada R, López N, Ge Grant A. Herpes zoster oftálmico en pacientes con cáncer de pulmón. MEDISAN [Internet]. 2009 [citado 21 Oct 2012];13(3):[aprox. 5 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S102930192009000300013&script=sci_arttext
 10. Nagel MA, Choe A, Cohrs RJ, Traktinskiy I, Sorensen K, Mehta SK, et al. Persistence of varicella zoster virus DNA in saliva after herpes zoster. J Infect Dis [Internet]. 2011 Sep 15 [citado 21 Oct 2012];204(6):815-6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21849278>

Recibido: 7-2-13

Aprobado: 21-6-13

Juan Carlos Ojeda Blanco. Hospital Ginecoobstétrico "Mariana Grajales". Avenida 26 de Julio. Reparto Escambray, Santa Clara, Villa Clara, Cuba. Código Postal: 50200
Teléfono: (53)(42)272245. Correo electrónico: juanob@hmmg.vcl.sld.cu