

Caso clínico

Farmacogenómica en relación con el síndrome de Stevens-Johnson asociado con carbamacepina

María Guadalupe Domínguez Ugalde,¹ Josefina de Peña Ortiz²

RESUMEN

El síndrome de Stevens-Johnson es una de las reacciones más severas a medicamentos, la carbamacepina se relaciona con este síndrome con gran frecuencia. Esta susceptibilidad se ha relacionado con el alelo B*1502 en poblaciones asiáticas. La farmacogenómica se ocupa, entre otras cosas, del análisis del perfil genético del paciente para determinar su susceptibilidad a padecer efectos adversos a medicamentos. En poblaciones de mayor riesgo debe realizarse el tamizaje de los marcadores genéticos en forma rutinaria, antes de prescribir algún medicamento que pueda inducir este síndrome.

Palabras clave: farmacogenómica, síndrome de Stevens-Johnson, carbamacepina.

ABSTRACT

Stevens-Johnson syndrome is considered one of the most severe reactions to medications, and carbamazepine is associated with greater frequency. This is related with HLA-B*1502 allele in Asiatic populations. Pharmacogenomics is dedicated, among other things, to the analysis of the genetic profile of the patient to determine his susceptibility to adverse drug effects. In populations at increased risk should be screening of genetic markers routinely, before prescribing a drug that can induce this syndrome.

Key words: pharmacogenomics, Stevens-Johnson syndrome, carbamazepine.

Las reacciones adversas a medicamentos, como el síndrome de Stevens-Johnson, son un problema importante no sólo en la práctica clínica, sino también para la industria farmacéutica. Este síndrome forma parte de las reacciones a medicamentos de características impredecibles e idiosincrásicas. Estudios recientes de farmacogenómica demuestran que hay una fuerte predisposición genética a esta reacción, y se considera que algunos genes pueden predecir su aparición.¹

Los medicamentos que con más frecuencia se han relacionado con el síndrome de Stevens-Johnson son: alopurinol, antibióticos, antiepilépticos, antituberculosos, antiinflamatorios no esteroideos, fenotiazinas y tiazidas.^{1,2}

La respuesta inmunitaria tiene un papel muy importante como responsable de las reacciones cutáneas inducidas por medicamentos; la carbamacepina, un antiepiléptico que también se ha indicado para el tratamiento del trastorno bipolar y el dolor neuropático, es causa frecuente de farmacodermias que van desde la urticaria hasta el síndrome de Stevens-Johnson.^{3,4}

Algunas investigaciones sugieren que los linfocitos T citotóxicos pueden destruir las células blanco *in vitro*, reconociendo el complejo del antígeno leucocitario fármaco-péptido-humano (HLA); también han demostrado que los receptores de células T (RCT) específicos para medicamentos de los linfocitos T citotóxicos son esenciales para que ocurra el síndrome de Stevens-Johnson, por lo que bloquear esta interacción ayudaría al tratamiento de esta reacción adversa.^{1,2,5}

Se ha comprobado una fuerte asociación entre el polimorfismo de las moléculas HLA clase I y la hipersensibilidad a medicamentos, es así que en el síndrome

¹ Dermatóloga.

² Jefa de la Clínica de Enfermedades Vesículo Ampollosas Autoinmunes.
Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua.

Correspondencia: Dra. María Guadalupe Domínguez U. Dr. Vértiz 464, esq. Eje 3 Sur, colonia Buenos Aires, CP 06780, México, DF. Correo electrónico: magu@gmail.com
Recibido: septiembre, 2012. Aceptado: diciembre, 2012.

Este artículo debe citarse como: Domínguez-Ugalde MG, De Peña-Ortiz J. Farmacogenómica en relación con el síndrome de Stevens-Johnson asociado con carbamacepina. Dermatol Rev Mex 2013;57:206-210.

www.nietoeditores.com.mx

de Stevens-Johnson inducido por carbamacepina, el HLA-B*1502 se encuentra principalmente en poblaciones asiáticas: en 100% de los pacientes chinos Han y del área central, en 8% de la población taiwanesa, en tailandeses²⁻⁵ y descendientes de asiáticos que viven en Europa, no así en poblaciones caucásicas. Otros alelos relacionados con el síndrome de Stevens-Johnson por carbamacepina son HLA-B*1501, 1508, 1511, 1515, 1518, 1521 y 1528, aunque en menor frecuencia;^{1,2,4} también se ha encontrado asociación con el HLA-A*3101 implicado clínicamente en los exantemas.

En un estudio donde se dio carbamacepina a pacientes con dolor neuropático y que sufrieron síndrome de Stevens-Johnson como reacción adversa, se determinó que la duración de exposición al medicamento es relativamente corta, con media de 10 a 14 días, y que 94% de los pacientes tenía el HLA-B*1502.^{3,4}

La importancia de estos hallazgos farmacogenómicos estriba en que actualmente, debido a su alta sensibilidad (94.1 a 98.3%) y especificidad (82.5 a 95.8%), el HLA-B*1502 se usa en algunos países como marcador predictivo del síndrome de Stevens-Johnson inducido por carbamacepina, y al evitar su administración en estos pacientes, previenen el síndrome.^{1,3}

Existen otros mecanismos y sustancias implicadas en la hipersensibilidad a la carbamacepina, como el TNF-308, que puede jugar un papel importante y justificar nuevos estudios al respecto.² Otros hallazgos sugieren la activación de la vía de la perforina-granzima como mecanismo citotóxico en el síndrome de Stevens-Johnson. En publicaciones recientes se mostró que la granulinsina es un mediador para la diseminación de la muerte del queratinocito, ya que sus concentraciones están mucho más elevadas en el suero de los pacientes con síndrome de Stevens-Johnson que en los pacientes con reacciones más comunes a medicamentos o en controles sanos.⁶

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 17 años de edad, estudiante de preparatoria, originaria y residente del Distrito Federal; sus antecedentes de importancia eran: un abuelo con pénfigo vulgar, alérgica a ibuprofeno y tenía agenesia renal derecha. Acudió al Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua debido a una dermatosis diseminada con tendencia a la generalización, incluida la mucosa oral y conjuntival;

bilateral y tendiente a la simetría, constituida por manchas eritematosas purpúricas y ampollas que confluían creando placas de formas y tamaños variables, algunas con centro necrótico. En la cavidad bucal tenía úlceras y costras sanguíneas e hiperemia en la conjuntiva (Figuras 1 a 4). La evolución del padecimiento era aguda y ardorosa. El resto de la piel y anexos y la exploración física general no mostraron datos patológicos. Al interrogatorio refirió que 16 días antes le aparecieron ampollas en el muslo, acompañadas de ardor, por lo que acudió al servicio de urgencias en un hospital de tercer nivel, donde se le diagnosticó herpes zoster y se le indicó tratamiento con aciclovir a dosis de 200 mg en cinco tomas al día durante siete días, 200 mg de carbamacepina cada 12 horas durante siete días y 500 mg de paracetamol cada ocho horas también durante siete días. A las 48 horas de iniciado el tratamiento remitieron las lesiones, pero a los ocho días tenía nuevamente ampollas en toda la superficie corporal, acompañadas de malestar general y fiebre de 38°C, por lo que fue nuevamente al servicio de urgencias, donde le



Figura 1. Aspecto general de la dermatosis.



Figura 2. Hiperemia conjuntival y afectación de la mucosa bucal.

diagnosticaron varicela y le prescribieron antiviral y secante, sin mejoría, con aumento en el número de lesiones en la mucosa bucal. Acudió con un dermatólogo, que le diagnosticó varicela y le indicó prednisona a dosis de 10 mg/día durante dos semanas, 800 mg de aciclovir cada



Figura 3. Vesículas y ampollas.

ocho horas durante tres días, continuando con 400 mg cada ocho horas durante siete días, además de pasta secante y crema emoliente. Al no tener respuesta favorable, solicitó consulta en el Centro Dermatológico Pascua, donde se le diagnosticó síndrome de Stevens-Johnson por carbamacepina, y se le refirió al servicio de Dermatología del Hospital Juárez de México. La paciente fue hospitalizada y recibió manejo con medidas de soporte hemodinámico, metilprednisolona intravenosa en bolos, a razón de 1 g/día durante tres días, y posteriormente por vía oral en dosis de reducción; se le administró también antibiótico contra el proceso infeccioso urinario que le fue detectado y crema emoliente. Se le dio de alta sin lesiones activas, y se le indicó aplicarse emoliente y protector solar.

A los 14 días de iniciada la dermatosis sólo tenía manchas eritematosas e hipocrómicas residuales (Figura 5) y continuó con la aplicación de protector solar y emoliente. En su última consulta sólo mostraba manchas hiperpigmentadas residuales en el tórax y el abdomen.



Figura 4. Petequias en las palmas.



Figura 5. Eritema y manchas hipocrómicas residuales.

COMENTARIOS

El caso que se comunica ofrece varios puntos de interés; el primero de ellos es el cuestionable abordaje terapéutico del herpes zoster, en lo que respecta a las dosis insuficientes del antiviral y a la administración innecesaria de carbamacepina, que si bien es cierto se ha preconizado como útil para el tratamiento de la neuralgia postherpética, no tiene justificación en este caso pues esta complicación no afecta a menores de 40 años de edad, además de que no tiene influencia mayor en la evolución del dolor agudo.

Debido a la gravedad del síndrome de Stevens-Johnson, a pesar de que en México no se dispone de estudios de farmacogenómica en forma rutinaria, por los altos costos de estas pruebas, hay nuevas herramientas para prever la aparición de reacciones adversas de tal magnitud y debe trabajarse para que en un futuro próximo estén al alcance. Un buen inicio sería realizar estudios en población mexi-

cana para conocer el polimorfismo que muestra respecto a este tipo de hipersensibilidad a medicamentos.

La prescripción indiscriminada de fármacos como la carbamacepina expone a los pacientes a sufrir efectos adversos, por lo que deben reservarse para los casos en los que el beneficio sea mayor que el riesgo, ya que aunque el síndrome de Stevens-Johnson es poco frecuente, suele ser mortal cuando se manifiesta. En el caso de esta paciente, no se hizo el tamizaje para el alelo mencionado; sin embargo, el antecedente de consumo del anticonvulsivo antes de la aparición del cuadro lo sugiere como el agente causal. El tratamiento hospitalario adecuado del caso llevó a una evolución satisfactoria.

REFERENCIAS

1. Chun-Yu W, Tai-Ming K, Yuan-Tsong C. A recent update of pharmacogenomics in drug-induced severe skin reactions. *Drug Metab Pharmacokinet* 2012;27:132-141.
2. Aihara M. Pharmacogenetics of cutaneous adverse drug reactions. *J Dermatol* 2011;38:246-254.

3. Kulkantrakorn K, Tassaneeyakul W, Tiamkao S, Jantararoungtong T, et al. HLA-B*1502 strongly predicts carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Thai patients with neuropathic pain. *Pain Pract* 2012;12:202-208.
4. Chen P, Lin J, Lu C, et al. Carbamazepine-induced toxic effects and HLA-B*1502 screening in Taiwan. *N Engl Med* 2011;364:1126-1133.
5. Mockenhaupt M. The current understanding of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Expert Rev Clin Immunol* 2011;7:803-815.
6. Gerull R, Nelle M, Schaible T. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: A review. *Crit Care Med* 2011;39:1-12.



LA ASOCIACIÓN MEXICANA DE MICOLOGÍA MÉDICA A.C.
y la
BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA



Invitan a participar en el
VII Congreso Nacional de Micología Médica
Dr. Rubén López Martínez
Que se realizará en la Ciudad de Puebla, Puebla
del 17 al 19 octubre de 2013

INFORMES

amm_m_ac@yahoo.com.mx
www.asociacionmexicanademicologiamedica.com.mx

COSTOS

Inscripción al congreso

Asociados al corriente de sus cuotas:
\$800.00 hasta el 30 de mayo de 2013;
\$ 1,000.00 a partir del 1 de junio de 2013

Estudiantes con comprobante escolar:
\$500.00 hasta el 30 de mayo de 2013;
\$800.00 a partir del 1 de junio de 2013

CURSOS PRECONGRESO (cupo máximo de 30 alumnos)

- Diagnóstico de micosis superficiales y subcutáneas: \$1,500.00
- Biología molecular aplicada a la Micología Médica: \$2,000.00