

Múltiples reacciones adversas graves a fármacos en un paciente luego de la infección por COVID-19. Informe de un caso

Denys E. Peñaloza Daguer[✉], Anamá Di Prinzio[✉], María Echeverría[✉], María J. Cura[✉], Lucrecia Bustamante[✉], Luis D. Mazzoccolo[✉] y Ana C. Torre[✉]

Servicio de Dermatología. Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina

RESUMEN

Durante la pandemia por COVID-19 se observaron diversas reacciones adversas a fármacos. Esto pudo haber estado relacionado con una mayor susceptibilidad inmunológica de los pacientes con SARS-CoV-2 a presentar este tipo de cuadros, así como también con la exposición a múltiples medicamentos utilizados en su tratamiento. Comunicamos el caso de un paciente con una infección respiratoria grave por COVID-19, que presentó 2 reacciones adversas graves a fármacos en un período corto de tiempo.

Palabras clave: necrólisis epidérmica tóxica, pustulosis exantemática generalizada aguda, reacción adversa a fármacos, SARS-CoV-2, COVID-19.

Drug-induced severe cutaneous adverse reactions in a patient after COVID-19 infection. Case report

ABSTRACT

During the COVID-19 pandemic, various adverse drug reactions were observed. This could have been related to a greater immunological susceptibility of patients with SARS-CoV-2 to present this type of symptoms, as well as exposure to multiple drugs used in their treatment. We report the case of a patient with a severe respiratory infection due to COVID-19, who presented 2 serious adverse drug reactions associated with paracetamol in a short period of time.

Key words: toxic epidermal necrolysis, acute exanthematous pustulosis, adverse drug reaction, SARS-CoV-2, COVID-19.

INTRODUCCIÓN

En diciembre de 2019, Wuhan (China) se convirtió en el centro de un brote de neumonía de causa desconocida, que luego la Organización Mundial de la Salud (OMS) denominó síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 SARS-CoV-2, causado por coronavirus-2019 (COVID-19). Esta enfermedad fue declarada pandemia el 12 de marzo de 2020, por el aumento de la tasa de infección fuera de China¹.

Con la expansión de la enfermedad se fueron comunicando múltiples reacciones adversas a fármacos

(RAF) en pacientes infectados por COVID-19, que se presentaron de forma concomitante o consecutiva a ella. Esto puede estar relacionado con el alto número de medicamentos a los que fueron expuestos los pacientes con enfermedad grave, ya que durante los primeros meses de la pandemia no existía un tratamiento estandarizado para las formas graves de la enfermedad¹⁻³. Asimismo, se ha descrito que el SARS-CoV-2 estaría asociado con una mayor susceptibilidad de padecer reacciones adversas a fármacos debido a la desregulación del sistema inmunitario que ocasiona^{1,2}.

Autor para correspondencia: denys.penaloza@hospitalitaliano.org.ar, Peñaloza Daguer DE

Recibido: 12/09/22 Aceptado: 15/03/23 En línea: 31/03/23

DOI: <http://doi.org/10.51987/revhospitalbaire.v43i1.260>

Cómo citar: Peñaloza Daguer DE, Di Prinzio A, Echeverría M, Cura MJ, Bustamante L, Mazzoccolo LD y Torre AC. Múltiples reacciones adversas graves a fármacos en un paciente luego de la infección por COVID-19. Informe de un caso. *Rev. Hosp. Ital. B.Aires.* 2023;43(1):21-24.

INFORME DE CASO

Paciente de sexo masculino, de 40 años, sano, sin antecedentes alérgicos, de ascendencia china, que cursó internación por neumonía grave por COVID-19. A los 21 días de hospitalización desarrolló un exantema maculopapular, confluyente, eritematoso, sobre el cual asentaban múltiples pústulas, que comprometía el dorso, los flancos, los glúteos y la región inguinal. Con sospecha de pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), se decidió suspender los fármacos sospechosos (colistina, midazolam, enoxaparina, omeprazol y paracetamol), realizar estudios de laboratorio y una biopsia cutánea. El laboratorio evidenció leucocitosis ($20\,229/\text{mm}^3$), neutrofilia (75,8%) y eosinofilia (7,5%, recuento absoluto de $1523/\text{cm}^3$) y el estudio histopatológico mostró la presencia de pústulas subcórneas, confirmando la sospecha diagnóstica. Por el compromiso extenso de la superficie cutánea se indicó meprednisona 1 mg/kg/día mediante lo cual evolucionó con una rápida involución de las lesiones cutáneas y resolución completa a los 9 días. Por esta favorable evolución del compromiso cutáneo junto con la resolución de la neumonía y ante el alta epidemiológica por COVID-19 se decidió la externación del paciente. Tres días después consultó nuevamente por fiebre y erosiones en la región genital. Al examen físico presentaba un exantema maculopapular eritematoso no pruriginoso, ampollas flácidas, dianas típicas y atípicas en tronco, miembros superiores e inferiores (Figs.1 y 2).



Figura 2. Se observa la presencia de dianas típicas asociados a exantema morbiliforme en cara ventral de la muñeca izquierda.



Figura 1. Exantema morbiliforme eritematoso que compromete el tronco del paciente donde se observan lesiones de tipo diana y áreas de denudamiento cutáneo.

En la región genital se observaban erosiones mucosas, de forma irregular y fondo eritematoso. Los signos de Nikolsky y Asboe-Hansen también estaban presentes. La superficie cutánea denudada y potencialmente denudable era del 10%. El paciente refería que este cuadro comenzó a las 24 horas del alta hospitalaria, luego de que –por presentar fiebre en su domicilio– había decidido automedicarse con paracetamol y cefalexina. Al interrogatorio mencionó en esa oportunidad que su hermano habría presentado un cuadro similar con el paracetamol años atrás. Se decidió hospitalizar al paciente. Se realizó hisopado de erosiones de la mucosa genital para la detección de antígenos por inmunofluorescencia de herpes virus I, II y zóster, que resultó negativo. El laboratorio reveló leucocitosis ($15\,064/\text{mm}^3$) con neutrofilia (83%) y eosinofilia (5,9%, recuento absoluto $894/\text{cm}^3$). Las serologías para VIH, virus de la hepatitis B (VHB) y virus de la hepatitis C (VHC) fueron negativas. Se tomó una nueva biopsia cutánea para estudio histopatológico que evidenció despegamiento dermoepidérmico con queratinocitos necróticos confluyentes, hallazgos compatibles con síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica (SSJ/NET) (Fig. 3). El puntaje (*score*) de mortalidad, ScoreTEN al día 1, fue de 3,2%. Se indicó metilprednisona 1 g/día , durante 3 días. El paciente evolucionó con una rápida progresión del cuadro, con compromiso del 90% de la superficie corporal a las 48 horas de su ingreso,

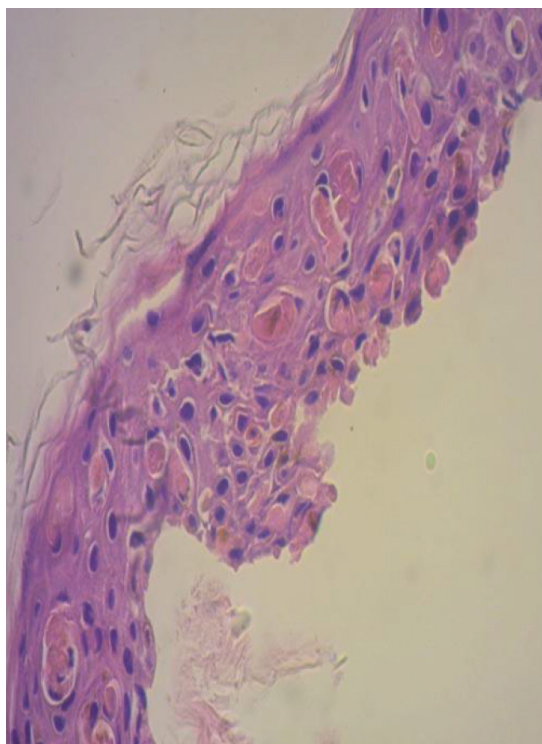


Figura 3. Despegamiento dermoepidérmico con múltiples queratinocitos necróticos.

por lo que se decidió adicionar ciclosporina 4 mg/kg/día intravenosa. A los 10 minutos de la primera infusión de este fármaco, presentó un exantema eritematoso difuso, disnea (oximetría de pulso normal) y prurito, por lo que se administró oxígeno con cánula de bajo flujo, difenhidramina intravenosa y se suspendió la ciclosporina. Este cuadro se consideró compatible con una reacción a la infusión provocada por una tormenta de citocinas, y, de forma más alejada, anafilaxia. Ante esta situación se decidió –de forma interdisciplinaria junto con el equipo de clínica médica, alergia y dermatología– cambiar el tratamiento a gammaglobulina intravenosa, 1 g/kg/día asociado a metilprednisolona 1 mg/kg/día durante 3 días⁴⁻⁶. El paciente evolucionó de forma favorable con reepitelización completa de las lesiones en 5 semanas.

DISCUSIÓN

Se desconoce la incidencia de las RAF graves en pacientes con COVID-19, aunque se han comunicado cuadros de PEGA, sensibilidad a drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) y SSJ/NET. El diagnóstico de estas reacciones puede ser complejo, dado que se han descrito manifestaciones cutáneas del virus que pueden ser indistinguibles de estas. En tales casos, el antecedente de la exposición a fármacos, el cuadro clínico, los exámenes complementarios como los estudios de laboratorio y la biopsia de piel pueden ser de utilidad para identificar casos graves vinculados a fármacos como en el paciente comunicado⁷.

Se propone que la infección por SARS-CoV-2 produce un entorno inflamatorio que puede reducir el umbral de desarrollo de RAF. Las razones de esta susceptibilidad no se comprenden completamente, aunque la exposición a múltiples medicamentos, la desregulación inmunitaria, la presencia de infecciones concomitantes, el polimorfismo genético, la asociación con determinados antígenos leucocitarios humanos (HLA), la participación de las células T y los monocitos pueden ser componentes clave de este vínculo^{6,7}. A su vez, se ha informado que las infecciones no solo aumentan el riesgo de RAF, sino también conducen a fenotipos más graves, con mayor riesgo de compromiso sistémico y de secuelas. Esta desregulación inmunológica podría explicar la aparición secuencial de tres tipos de RAF graves en un mismo paciente, algo que ha sido comunicado de forma excepcional en la bibliografía⁸.

Por otro lado, se ha comunicado que el paracetamol o acetaminofeno puede desencadenar SSJ/NET en pacientes con infecciones virales. Este escenario clínico se estudió en pacientes con infección por VIH, en quienes se ha identificado que tienen mayor probabilidad de desarrollar RAF y un riesgo 100 veces superior de presentar SSJ/NET que la población general⁹. En relación con esto se han demostrado diferencias étnicas en los HLA asociados con SSJ/NET secundarios a paracetamol. En los pacientes tailandeses con SSJ/NET y compromiso ocular grave se evidenció asociación con los haplotipos *HLA-B*44:03 - HLA-C*07:01*⁴⁻⁶. En el caso comunicado se destaca el hecho de que el paciente había recibido en múltiples oportunidades paracetamol sin presentar efectos adversos y tenía el antecedente familiar de RAF secundaria a paracetamol que no había referido en la primera evaluación. Por este motivo, consideramos la posibilidad de que –si bien el paciente puede ser portador de una predisposición genética no estudiada que lo hace susceptible– la infección por COVID-19, a través de una interacción compleja, puede haber sido responsable de su expresión clínica⁴.

El tratamiento específico de las RAF cutáneas graves se sustenta en recomendaciones de expertos, fundamentalmente el del SSJ/NET, sin embargo ha sido motivo de controversias. La evidencia actual apoya el uso de gammaglobulina intravenosa asociada a corticoides, ciclosporina parenteral y de forma más alejada anti-TNF⁶. Si bien en este paciente la respuesta a la metilprednisolona asociada a gammaglobulina intravenosa fue favorable, la utilidad y la seguridad de estos fármacos en el contexto de la infección coexistente o reciente de COVID-19 aún no ha sido revisada^{2,6-11}.

CONCLUSIÓN

La incidencia de las RAF graves en pacientes con COVID-19 se desconoce, aunque se han comunicado cuadros de PEGA, DRESS y SSJ/NET. La relevancia de este caso consiste en considerar que el antecedente reciente de infección por SARS-CoV-2 puede comportarse como un factor de riesgo para el desarrollo de este tipo de cuadros, aunque destacamos que se necesitan más estudios para probar tal hipótesis.

Agradecimiento: agradecemos al paciente por otorgar su permiso para la comunicación del caso.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. Phelan AL, Katz R, Gostin LO. The Novel Coronavirus originating in Wuhan, China: challenges for global health governance. *JAMA*. 2020;323(8):709-710. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1097>.
2. Emadi SN, Hamzelou S, Saffarian Z, et al. Challenges in the treatment of a patient with toxic epidermal necrolysis associated with COVID-19: a case report. *Dermatol Ther*. 2021;34(1):e14656. <https://doi.org/10.1111/dth.14656>.
3. Herrera-Lasso Regás V, Dordal Culla MT, Leonart Bellfill R. Adverse reactions of drugs specifically used for treatment of SARS-CoV-2 infection. *Med Clin (Barc)*. 2020;155(10):448-453. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.06.019>.
4. Tsai TY, Huang IH, Chao YC, et al. Treating toxic epidermal necrolysis with systemic immunomodulating therapies: a systematic review and network meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2021;84(2):390-397. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.08.122>.
5. Torres-Navarro I, Briz-Redón Á, Botella-Estrada R. Systemic therapies for Stevens-Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis: a SCORTEN-based systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(1):159-171. <https://doi.org/10.1111/jdv.16685>.
6. Torres T, Puig L. Managing cutaneous immune-mediated diseases during the COVID-19 pandemic. *Am J Clin Dermatol*. 2020;21(3):307-311. <https://doi.org/10.1007/s40257-020-00514-2>.
7. Martínez-López A, Cuenca-Barrales C, Montero-Vilchez T, et al. Review of adverse cutaneous reactions of pharmacologic interventions for COVID-19: a guide for the dermatologist. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83(6):1738-1748. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.08.006>.
8. Zhang J, Lei Z, Xu C, et al. Current perspectives on severe drug eruption. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021;61(3):282-298. <https://doi.org/10.1007/s12016-021-08859-0>.
9. Guzmán Perera MG, Vázquez P, David E. Manifestaciones misceláneas de COVID-19. *Acta Méd Grupo Ángeles*. 2021;19(s1):s42-s47. <https://doi.org/10.35366/101027>.
10. Khosravi M. A Possible type IV hypersensitivity reaction to older antiepileptic drugs during and after recovery from COVID-19 infection. *Pharmacopsychiatry*. 2022;55(1):58-59. <https://doi.org/10.1055/a-1678-7429>.
11. Quintero Bustos G, Saeb Lima M. SARS-CoV-2: un mosaico clínico e histopatológico en la dermatología. *Acta Méd Grupo Ángeles*. 2021;19(s1):s58-s63. <https://doi.org/10.35366/101029>.