

Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica inducida por inhibidores tópicos de anhidrasa carbónica: revisión de la literatura

Autores: L. Aguilar-González¹, G. Gallo-Pineda¹, I. Villegas-Romero¹, and M. Viedma-Martínez¹

Afiliaciones: 1. Dermatology Department, Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz. Spain.

Autor para correspondencia:

Lucía Aguilar González

Correo electrónico: laaguilar12@gmail.com

Sr. Director:

El Síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET) son reacciones mucocutáneas graves desencadenadas normalmente por fármacos sistémicos¹⁻². Aunque las terapias tópicas son también inductores potenciales de estas afecciones, su papel está pobremente definido en la literatura. El objetivo de esta revisión es describir las características clínicas de los casos de SJS y NET desencadenados por el uso tópico de inhibidores de la anidrasa carbónica (IAC) reportados en la literatura, explorar los mecanismos subyacentes potenciales, así como destacar las limitaciones de la puntuación ALDEN (*Algorithm of Drug Causality for Epidermal Necrolysis*) a la hora de identificar los posibles desencadenantes de estas condiciones.

Una mujer de 57 años acudió a consulta debido a fiebre y sarpullido doloroso precedido de mucositis conjuntival. La historia clínica pasada de la paciente incluyó hipertensión, tratada con bisoprolol durante 10 años, y glaucoma crónico, para el que había iniciado tratamiento tópico de dorzolamida dos semanas antes de la aparición de los síntomas. La exploración física reveló la presencia de múltiples máculas eritematoso-purpúricas coalescentes y mal definidas, que progresaron a ampollas, y desprendimiento cutáneo en el rostro, tronco y palmas (Figura 1). Dicho desprendimiento cutáneo afectó al 15% del área de superficie corporal (BSA). También exhibió mucositis oral y conjuntival. Los resultados de las pruebas de laboratorio mostraron elevados reactantes de fase aguda y cultivos serológicos negativos, incluyendo *Mycoplasma Pneumonie*. Se realizó prueba PCR para el herpesvirus humano. La biopsia cutánea reveló numerosos queratinocitos apoptóticos con exocitosis linfocítica y dermatitis de la interfase vacuolar. Basándonos en lo anterior, se aplicó ALDEN, con resultado de 3 puntos, indicando un “posible diagnóstico” de síndrome de solapamiento SJS/TEN debido a las gotas oculares de dorzolamida. Tras retirarse la dorzolamida, se administró una dosis única de 50 mg de etanercept junto con 30 mg de prednisona oral al día. En ausencia de mejoría clínica, se añadieron al régimen terapéutico ciclosporina oral (100 mg cada 8 horas; 5 mg/kg/día) e inmunoglobulina intravenosa (IVIG, 2 g/kg administrados durante 5 días). La paciente reflejó una resolución completa de la condición transcurridas cuatro semanas de la terapia (Figura 2).

Se realizó una revisión de la literatura de SJS y NET con búsqueda en PubMed/MEDLINE, al objeto de identificar casos en la literatura de SJS y TEN desencadenados por los IAC tópicos. Se actualizó la búsqueda en enero de 2024. Se incluyeron artículos internacionales de estar redactados en inglés, español o francés. Los términos de búsqueda fueron “CAP”, “SJS”, “TEN”, “dorzolamide”, “brinzolamide” y “methazolamide”. Se incluyeron artículos que incluyeran IAC tópicos, y se excluyeron aquellos que implicaran IAC sistémicos. También se excluyeron aquellos que carecieran de información clínica sobre los pacientes. Los artículos fueron seleccionados por dos revisores, sobre la base de los criterios predefinidos.

Identificamos un total de 7 casos asociados al uso de IAC tópicos (Tabla 1). Los pacientes fueron predominantemente varones (57,1%), con una media de edad de 60 años (rango, 45–75). Dos de ellos (28,7%) tenían enfermedad hepática preexistente, mientras que los individuos restantes no tuvieron otras condiciones médicas ni ingesta de fármacos. Se aplicó ALDEN con una media de 3 puntos, lo cual indica un “posible diagnóstico”. Cuatro pacientes (57,1%) exhibieron desprendimiento cutáneo que cubrió más del 50% de su BSA, superando un caso el 90%. Cuatro de ellos (57,1%) requirieron IVIG más terapia de corticosteroides, y dos (28,6%) recibieron tratamiento sintomático únicamente. Con respecto a los resultados, cuatro pacientes lograron la remisión total sin ninguna secuela, uno (14,2%) desarrolló secuelas oculares graves, y dos murieron eventualmente (28,6%).

SJS y TEN son reacciones inmunomediadas graves, caracterizadas por desprendimiento cutáneo y compromiso de la mucosa asociado al uso farmacológico. Los fármacos más frecuentemente implicados incluyen anticonvulsivos, alopurinol y antibióticos con sulfonamida. En SJS y NET, la identificación del fármaco causativo es esencial para el tratamiento efectivo, para el que se recomienda ALDEN¹⁻³. Sin embargo, deberá aplicarse el algoritmo con precaución, ya que puede infraestimar la causalidad de los fármacos considerados de bajo riesgo. Esta limitación surge de la inclusión del concepto de “notoriedad del fármaco”, que asigna puntuaciones más altas a los agentes con asociaciones bien establecidas, tales como las sulfonamidas³. Los IAC están considerados fármacos con riesgo asociado “desconocido”, a pesar de compartir muchas similitudes estructurales con las sulfonamidas. Por tal motivo, los IAC pueden ser responsables de reacciones sistémicas, a pesar de no obtener puntuaciones altas de ALDEN. Por tanto, deberá ejercerse una interpretación cautelosa de los resultados del algoritmo^{3,4}.

El uso de IAC tópicos está generalizado para el tratamiento de la hipertensión ocular⁵. Aunque SJS y NET parecen ser menos frecuentes con los IAC tópicos que los orales, su aplicación tópica no está exenta de riesgos. Los investigadores han demostrado concentraciones plasmáticas de IAC tras su uso tópico⁶, que podrían explicarse dado que los IAC tópicos son absorbidos sistémicamente a través de la mucosa nasofaríngea o los vasos sanguíneos conjuntivales^{5,6}. Por tanto, los IAC tópicos podrían desencadenar potencialmente casos graves y fatales de SJS y NET en pacientes relativamente jóvenes y sanos. Debería preguntarse específicamente a los pacientes con SJS y NET acerca del uso de IAC tópicos durante la consulta clínica, ya que muchos de ellos podrían no considerar las gotas oculares como fármacos, pudiendo pasar inadvertidos.

En conclusión, aunque el uso de IAC tópicos parece ser más seguro que su administración oral, no está exento de riesgos. Dado que los IAC tópicos se utilizan ampliamente para la hipertensión ocular, sería aconsejable preguntar específicamente acerca de estos fármacos

durante la consulta clínica a los pacientes con SJS y NET. Aunque ALDEN es útil, puede infraestimar el papel de los IAC tópicos como desencadenantes de SJS y NET.

Referencias

1. Grünwald P, Mockenhaupt M, Panzer R, Emmert S. Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis – diagnosis and treatment. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2020; 18(6):547-553.
2. Frantz R, Huang S, Are A, Motaparathi K. Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A review of diagnosis and management. *Medicina (Kaunas).* 2021;57(9):895.
3. Sassolas B, Haddad C, Mockenhaupt M, et al. ALDEN, an algorithm for assessment of drug causality in stevens-johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: Comparison with case-control analysis. *Clin Pharmacol Ther.* 2010; 88(1):60-68.
4. Yang MS, Lee JY, Kim J, et al. Searching for the Culprit Drugs for Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis from a Nationwide Claim Database in Korea. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020; 8(2):690-695.
5. Popovic MM, Schlenker MB, Thiruchelvam D, Redelmeier DA. Serious Adverse Events of Oral and Topical Carbonic Anhydrase Inhibitors. *JAMA Ophthalmol.* 2022; 140(3):235.
6. Martens-Lobenhoffer J, Banditt P. Clinical pharmacokinetics of dorzolamide. *Clin Pharmacokinet.* 2002;41(3):197–205.
7. Flórez Á, Rosón E, Conde A, et al. Toxic epidermal necrolysis secondary to Timolol, Dorzolamide, and Latanoprost Eyedrops. *J Am Acad Dermatol.* 2005; 53(5):909-911.
8. Schmutz J-L, Barbaud A, Tréchet P. Nécrolyse épidermique toxique après traitement d'un glaucome par collyres. *Ann Dermatol Venereol.* 2007; 134(4):417.
9. Asensio-Sánchez VM. Necrosis epidérmica tóxica por colirio de dorzolamida. *An Med Interna.* 2008; 25(1).
10. Chun JS, Yun SJ, Lee JB, Kim SJ, Won YH, Lee SC. Toxic epidermal necrolysis induced by the topical carbonic anhydrase inhibitors brinzolamide and Dorzolamide. *Ann. Dermatol.* 2008; 20(4):260.
11. Shi L, Li M, Zhang F, et al. A rare case of topical methazolamide ophthalmic solution causing death due to toxic epidermal necrolysis. *Clin Exp Dermatol.* 2018; 43(3):326-327.

Figura 1. Múltiples máculas eritematoso-purpúricas mal definidas coalescentes en tronco y espalda anterior. Eritema, ampollas y desprendimiento cutáneo visible en la espalda. Mucositis oral y ocular. Sarpullido que afecta a las palmas de las manos.



Figura 2. Fotos tras un mes de tratamiento. Mejora notable de las lesiones cutáneas y de la mucosa, sin secuelas.



Tabla 1. Series de Síndrome de Stevens-Johnson (SJS) o necrólisis epidérmica tóxica (NET) relacionadas con el uso tópico de inhibidores de la anhidrasa carbónica (IAC) use.

No.	Sexo/ edad	Historia clínica pasada	Uso tópico de IAC (DOS)	Diagnóstico (BSA separada)	Puntuación ALDEN	Tratamientos	Resultado
1. Flórez A, Rosón E, Conde A, et al. 2005	M/60	GC	Dorzolamida (7)	NET (50%)	3	Sintomático	Remisión completa 1 mes después
2. J. Schmutz, A. Barbaud, P. Tréchet. 2007	M/60	GC	Dorzolamida (7)	NET (50%)	3	Sintomático	Remisión completa 1 mes después
3. V. M. Asensio-Sánchez, 2008	V/75	GC	Dorzolamida (8)	NET (40%)	3	MTP	Remisión cutánea Secuelas oculares graves 20 días después
4. Ji Sun Chun, Sook Jung Yun, Jee-Bum Lee, et al. 2008	V/45	GC, HBC	Dorzolamida (14)	NET (90%)	3	IVIG	Remisión cutánea 45 días después
5. Ji Sun Chun, Sook Jung Yun, Jee-Bum Lee, et al. 2008	V/45	GC, CHA	Brinzolamida (14)	NET (80%)	3	PDA, IVIG	Murió de sepsis 20 días después
6. L. Shi, M. Li, F. Zhang et al. 2018	V/65	GC	Metazolamida (20)	Síndrome de solapamiento SJS/ NET (30%)	3	MTP, IVIG	Remisión cutánea Murió de neumonía 1 mes después
7. Nuestro caso	M/57	GC, HTA	Dorzolamida (14)	Síndrome de solapamiento SJS/ NET (15%)	3	Etanercept, PDA, IVIG	Remisión completa 1 mes después

V: varón; M: mujer; ALDEN: Algorithm of Drug Causality for Epidermal Necrolysis, BSA: área de superficie corporal; CHA: cirrosis hepática alcohólica; CSA: ciclosporina oral; DOS: días antes del inicio de los primeros síntomas; GC: glaucoma crónico; HBC: Hepatitis B crónica; HTA: Hipertensión arterial; IAC: Inhibidor de la anhidrasa carbónica; IVIG: inmunoglobulina intravenosa; MTP: metilprednisolona intravenosa; NET: necrólisis epidérmica tóxica; SJS: Síndrome de Stevens-Johnson; PDA: prednisona oral.