

Lupus eritematoso inducido por fármacos

Drug-induced lupus erythematosus

Eliecer González Valdés^{1*} <https://orcid.org/0000-0003-0080-8096>

Miguel Angel Amaró Garrido² <https://orcid.org/0000-0002-0532-9273>

Tatiana Hernández González¹ <https://orcid.org/0000-0002-6693-5840>

¹Hospital Provincial Docente Clínico Quirúrgico Camilo Cienfuegos. Sancti Spíritus, Cuba.

²Policlínico Universitario Juana Naranjo León. Sancti Spíritus, Cuba.

*Autor para la correspondencia: geliecer752@gmail.com

RESUMEN

Introducción: El lupus eritematoso sistémico inducido por fármacos representa un desafío diagnóstico debido a la variabilidad clínica y a la amplia gama de síntomas que puede presentar. Este caso subraya la importancia de reconocer las reacciones adversas a medicamentos en la práctica clínica, de forma especial pacientes que han estado sometidos a polifarmacia, lo cual aumenta el riesgo de complicaciones.

Objetivo: Describir los hallazgos clínicos, estudios complementarios, conducta terapéutica y evolución de un caso de lupus eritematoso sistémico inducido por fenitoína.

Presentación de caso: Se describe a una paciente que tomaba fenitoína de manera irregular para el control de sus crisis epilépticas. La evolución del cuadro clínico incluyó la aparición de una erupción cutánea difusa, fiebre persistente y diversos síntomas sistémicos que levantaron sospechas de un proceso autoinmunitario. Los estudios laboratoriales revelaron positividad en el *test* de Coombs y hemólisis, además de un cultivo positivo para *Pseudomonas aeruginosa*, lo cual complicó más el diagnóstico.

Conclusiones: Este caso ejemplifica la complejidad del diagnóstico del lupus eritematoso sistémico inducido por fármacos, especialmente en el contexto del uso irregular de fenitoína. La evaluación clínica exhaustiva, junto con hallazgos serológicos y microbiológicos, fue fundamental para diferenciar esta entidad de otras reacciones adversas. La identificación temprana y el manejo adecuado, incluyendo la interrupción del fármaco, fueron determinantes para la recuperación de la paciente.

Palabras clave: lupus eritematoso; fenitoína; reacciones adversas.

ABSTRACT

Introduction: Drug-induced systemic lupus erythematosus represents a diagnostic challenge due to clinical variability and the wide range of symptoms it can present. This case highlights the importance of recognizing adverse drug reactions in clinical practice, especially in patients who have been subjected to polypharmacy, which increases the risk of complications.

Objective: Describe the clinical findings, complementary studies, therapeutic conduct and evolution of a case of systemic lupus erythematosus induced by phenytoin.

Case presentation: A patient is described who took phenytoin irregularly to control her epileptic seizures. The evolution of the clinical picture included the appearance of a diffuse skin rash, persistent fever, and various systemic symptoms that raised suspicion of an autoimmune process. Laboratory studies revealed a positive Coombs test and hemolysis and a positive culture for *Pseudomonas aeruginosa*, which further complicated the diagnosis.

Conclusions: This case exemplifies the complexity of diagnosing drug-induced systemic lupus erythematosus, especially in the context of irregular phenytoin use. Extensive clinical evaluation, together with serological and microbiological findings, was essential to differentiate this entity from other adverse reactions. Early identification and appropriate management, including discontinuation of the drug, were decisive for the patient's recovery.

keywords: lupus erythematosus; phenytoin; adverse reactions

Recibido: 29/09/2024

Aceptado: 04/10/2024

Introducción

Las reacciones cutáneas inducidas por fármacos representan un amplio espectro de manifestaciones, que van desde formas leves y autolimitadas hasta reacciones graves y potencialmente mortales. Estas reacciones son la consecuencia de la toxicidad del fármaco, sobredosis, interacciones entre medicamentos o productos del metabolismo, y pueden obedecer o no a mecanismos inmunológicos. Entre las

diversas manifestaciones, el lupus eritematoso inducido por fármacos (LEIF) emerge como un fenómeno clínico relevante y, a menudo, subestimado.⁽¹⁾

El LEIF se caracteriza por ser un síndrome con positividad de anticuerpos antinucleares (ANA) y se presenta con síntomas que incluyen fiebre, malestar general, artritis o artralgias, mialgias, serositis, eritema y combinaciones de estas manifestaciones. Por lo general, este síndrome se desencadena durante el tratamiento con ciertos medicamentos y agentes biológicos.⁽²⁾

Aunque este fenómeno tiene mayor incidencia en individuos de ascendencia caucásica, es menos frecuente en el sexo femenino en comparación con el lupus eritematoso sistémico (LES), también es inusual que afecte de manera grave los riñones o el sistema nervioso central. Además, mientras que el LEIF puede estar relacionado con la presencia de anticuerpos anti-histonas, es poco común la aparición de anticuerpos anti-dsDNA, con la mayoría de los casos resolviéndose en un lapso de semanas tras la interrupción del fármaco causante.^(1,2)

Al tener en cuenta el número limitado de informes de esta entidad, se describe los hallazgos clínicos, estudios complementarios, conducta terapéutica y evolución de un caso poco frecuente de lupus eritematoso inducido por fenitoína, medicamento cuyo vínculo con este síndrome es atípico. Se llevó a cabo un manejo ético, que aseguró la obtención del consentimiento informado de la paciente para este informe.

Este caso resalta la relevancia del diagnóstico oportuno y de la adecuada gestión, aspectos clave para mejorar el pronóstico y prevenir complicaciones a largo plazo en los afectados. A través de este análisis, se busca no solo elevar la conciencia sobre esta entidad clínica poco habitual, sino también promover el enfoque crítico durante el reconocimiento y tratamiento de reacciones adversas a medicamentos en situaciones clínicas complejas.

Presentación de caso

Se presentó el caso de una paciente femenina de 63 años, con antecedentes de tabaquismo y consumo habitual de alcohol, originaria de Zaza del Medio, provincia de Sancti Spíritus. La paciente tenía el diagnóstico de epilepsia desde los 24 años de edad, debido a esto recibía un tratamiento irregular con fenitoína con dosis de 100 mg cada 8 h. Acudió a consulta después de experimentar, durante los últimos 16 días, deterioro notable del estado general, acompañado de mialgias generalizadas, más pronunciadas en miembros superiores e inferiores, y artralgias en pequeñas articulaciones de las falanges de ambas manos. Además, presentó

ligera disnea en reposo y fiebre intermitente que oscilaba entre 38,5 °C y 39,2 °C, con duración de 8 días.

La paciente informó que el cuadro clínico comenzó con la aparición de “erupciones rojas” en la región del tórax y en los brazos. En el momento de la consulta, se observó que presentaba erupción pustulosa y edematosas, con un exantema eritematoso que comprometía la cara, el cuero cabelludo y el tórax, acompañado de secreciones serohemáticas (fig. 1).



Fig. 1- Lesiones cutáneas en la paciente, que muestran la erupción morbiliforme en la región torácica y miembros superiores.

Fuente: fotografía tomada por el autor.

Ante este cuadro clínico, se decidió la admisión de la paciente en el Servicio de Medicina Interna del hospital para realizar estudios diagnósticos y comenzar el tratamiento médico adecuado.

El examen físico reveló palidez cutáneo-mucosa significativa, con ligero tinte ictérico y edemas marcados en ambos miembros superiores e inferiores. No se observaron adenopatías en las cadenas ganglionares examinadas. La auscultación pulmonar no reveló soplos, roces ni estertores; sin embargo, se encontró abolido el murmullo vesicular en ambas bases pulmonares. La frecuencia respiratoria fue de 21 respiraciones por min, la tensión arterial se midió en 105/75 mmHg y la frecuencia cardíaca fue de 105 latidos por min en estado afebril. Se enfatizó la presencia de las lesiones eritematosas y pustulosas ya descritas, con una distribución en el tórax anterior que recordó a las lesiones pelagroides del collar de Casal (fig. 2).

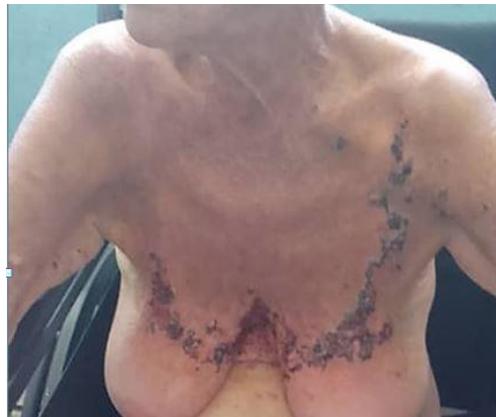


Fig. 2- Lesiones eritematosas y pustulosas en el tórax anterior, con distribución similar a las lesiones pelagroides del collar de Casal.

Fuente: fotografía tomada por el autor.

La radiografía posteroanterior de tórax mostró borramiento de los ángulos cardio y costofrénicos bilaterales, lo cual indicaba la presencia de derrame pleural de pequeña cuantía. Se recibió el electrocardiograma que reveló taquicardia sinusal. En la analítica realizada, se observó la hemoglobina de 6,0 g/dL y la lámina periférica indicó anemia normocítica y normocrómica sin eosinofilia, junto con ligera neutrofilia y hemólisis evidente corroborada por el test de Coombs positivo. La velocidad de sedimentación de eritrocitos estuvo acelerada, y la proteína C-reactiva resultó positiva. El perfil hepático y renal se presentó dentro de rangos normales, aunque se obtuvo un resultado positivo para ANA y complementos C3 y C4 negativos.

Se realizó el cultivo de las secreciones pustulosas, lo cual informó la presencia de *Pseudomonas aeruginosa*. Se destacó, durante el interrogatorio, que la paciente había tomado fenitoína de forma irregular a lo largo de su vida, con períodos de hasta tres meses sin medicación. No obstante, desde hacía 13 semanas había comenzado a tomarla de manera continua, proveniente del exterior, y esa era su única medicación actual.

El caso fue discutido en colectivo y se consideraron todos los elementos presentados, los cuales fueron compatibles con lupus eritematoso sistémico, aunque la paciente no cumplía con los criterios de clasificación establecidos por la European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology (ELAR/ACR, por sus siglas en inglés).⁽³⁾ Por tanto, se determinó, que se trataba de lupus inducido por fármacos, con resultado positivo en ANA.

Como primera conducta, se decidió retirar el anticonvulsivante y comenzar tratamiento con metilprednisolona a razón de 1 g diario por vía parenteral durante 5

días, seguido de prednisona a ritmo de 1-2 mg/kg/día (60 mg). Se asoció la administración de ceftazidima 2 g junto con amikacina 1 g diarios durante 10 días. En la primera semana de tratamiento, la paciente experimentó remisión de la fiebre y las mialgias se volvieron mínimas; así mismo, comenzó a presentar una fina descamación de la piel, lo que evidenció la pérdida de las lesiones costrosas, las cuales mostraban una base eritematosa intensa y algo pruriginosa (fig. 3).



Fig. 3- Detalle de la fina descamación de la piel, que evidencian la pérdida de lesiones costrosas con una base eritematosa intensa y pruriginosa.

Fuente: fotografía tomada por el autor.

Cuatro semanas después de la hospitalización, los edemas y el derrame pleural habían presentado una resolución completa. Sin embargo, la paciente continuaba con descamación fina de la piel, aunque se observaba mejoría en la hiperpigmentación.

En la quinta semana, el prurito desapareció y la descamación se redujo, aunque aún persistían áreas de pigmentación más extendidas en la región torácica posterior. Para la sexta semana de tratamiento, las lesiones eran apenas perceptibles y no había cicatrices visibles. Además, los análisis de laboratorio mostraban valores de velocidad de sedimentación de eritrocitos, creatinina y transaminasas dentro de los límites normales. No obstante, es importante destacar que la serología para ANA continuó positiva.

La evolución de la paciente fue progresiva y favorable, por consiguiente recibió el alta y seguimiento para el manejo de su epilepsia en consulta externa.

Discusión

El lupus eritematoso inducido por medicamentos es una afección rara que se asocia con la exposición a ciertos fármacos capaces de desencadenar una enfermedad autoinmune similar al lupus eritematoso sistémico.⁽⁴⁾

En el análisis del caso clínico presentado, resalta la complejidad de su diagnóstico, de forma especial en un contexto en el que la paciente tenía un historial de administración irregular de fenitoína. Aunque se ha documentado la relación entre el uso de fármacos y la aparición de trastornos autoinmunitarios,^(4,5,6) la inducción de lupus eritematoso sistémico por fenitoína es infrecuente.

Este fenómeno plantea interrogantes sobre los mecanismos inmunológicos involucrados y sobre cómo las particularidades en la administración del fármaco pueden haber influido en la respuesta inmune de la paciente.

El lupus eritematoso inducido por medicamentos se presenta de manera general tras meses o incluso años de exposición al agente causante. No hay síntomas específicos que lo diferencien de otras condiciones con precisión, lo que complica el diagnóstico. Este se basa en un conjunto de evidencias que sugieren la relación entre la medicación y la aparición de la enfermedad.⁽⁵⁾ Puede manifestarse en formas sistémicas o cutáneas, y diferentes fármacos están asociados con cada una de estas presentaciones.^(5,6)

El lupus inducido por medicamentos es una reacción adversa idiosincrática que se caracteriza por la aparición de síntomas que se solapan con los del lupus eritematoso sistémico (LES).⁽⁷⁾ Las directrices diagnósticas establecen que debe haberse administrado el fármaco sospechoso durante al menos un mes y que el paciente presente síntomas como artralgias, mialgias, fiebre, serositis y erupción cutánea, acompañados de resultados positivos en pruebas de anticuerpos antinucleares (ANA).

La resolución de los síntomas suele ocurrir en un periodo de días a semanas después de la suspensión del fármaco implicado, lo cual sugiere una relación causal directa entre el medicamento y la sintomatología observada.⁽⁸⁾

Para optimizar el diagnóstico y manejo de esta entidad, es crucial realizar un análisis detallado de los fármacos utilizados por los pacientes y la identificación de aquellos con mayor potencial de inducir esta reacción adversa. Además, se debe determinar el intervalo temporal típico en el que las manifestaciones clínicas suelen emerger después de la exposición al medicamento. La falta de un conocimiento preciso sobre estos aspectos puede conducir a diagnósticos erróneos o retrasos en la intervención, lo que subraya la necesidad de investigaciones adicionales que

aporten evidencia robusta sobre la susceptibilidad individual y los factores desencadenantes específicos.⁽⁹⁾

Las manifestaciones clínicas, en particular el exantema y las lesiones cutáneas, presentan un desafío diagnóstico, de manera especial cuando se considera la posibilidad de otras toxicodermias, que pueden simular el cuadro del LES en las primeras etapas. En este contexto, el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET) emergen como entidades que podrían confundirse. Aunque la paciente no mostró las lesiones mucosas típicas del SSJ, la rapidez en la aparición de síntomas podría haber complicado el diagnóstico inicial. Por otro lado, la NET tiende a ser más aguda y devastadora, lo cual, a primera vista, podría parecer que evita la confusión en este caso.^(10,11)

Además, la pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG) y el síndrome de DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) también podrían considerarse en el diagnóstico diferencial. La PEAG se caracteriza por la aparición rápida de erupciones pustulosas, mientras que el DRESS a menudo se acompaña de fiebre, linfadenopatía y eosinofilia. Por el contrario, en esta paciente, la ausencia de eosinofilia y la singular naturaleza de los síntomas sugieren que estas condiciones, a pesar de las similitudes clínicas, pueden no ser la explicación adecuada^(12,13)

El lupus eritematoso cutáneo es una categoría amplia que incluye diversas manifestaciones dermatológicas inflamatorias que pueden ocurrir tanto de manera independiente como en el contexto del lupus eritematoso sistémico (LES).

La variante inducida por fármacos presenta desafíos diagnósticos significativos debido a la ausencia de criterios formales específicos para esta condición. Esto requiere un alto nivel de sospecha clínica, en particular los pacientes con antecedentes de LES, pues la presencia previa de autoanticuerpos y serologías positivas puede dificultar la identificación de nuevas manifestaciones inducidas por medicamentos.⁽¹⁴⁾

En este caso, el diagnóstico diferencial se complica aún más por la falta de antecedentes personales o familiares de enfermedades autoinmunes sistémicas en la paciente, lo cual podría haber servido como indicio para sospechar una etiología diferente. Aunque las manifestaciones clínicas no se limitaron a síntomas cutáneos, es crucial tener en cuenta que las variantes inducidas por medicamentos a menudo se presentan con un espectro de síntomas más amplio y pueden simular otras condiciones inflamatorias o autoinmunes.^(14,15) Esto subraya la importancia de realizar un enfoque diagnóstico exhaustivo y multidisciplinario, que incluya no solo la evaluación clínica y serológica, sino también la historia detallada de la

exposición a medicamentos y su temporalidad en relación con la aparición de síntomas.⁽¹⁵⁾

El laboratorio tuvo una función crucial en la elucidación del diagnóstico. La positividad del test de Coombs y la hemólisis, junto con un cultivo que reveló la presencia de *Pseudomonas aeruginosa*, complicaron aún más la identificación precisa del síndrome clínico.

Lo anteriormente dicho, resalta la necesidad de integrar los hallazgos serológicos y microbiológicos en un análisis más amplio que contemple tanto los efectos adversos a los medicamentos como las posibles infecciones secundarias asociadas a un estado inmunológico comprometido.

Este caso, en comparación con otros reportes sobre lupus inducido por fármacos,^(6,7,8) demuestra que la presentación clínica puede variar de forma considerable. Aunque la literatura ha documentado múltiples semejantes, los pacientes suelen cumplir criterios diagnósticos más definidos.

En este contexto, la historia de uso irregular de fenitoína en la paciente se presenta como una particularidad relevante; aunque no es un hallazgo común, aporta información valiosa para entender la naturaleza de la reacción autoinmunitaria.

Esto sugiere que la evaluación médica en estos casos debe ser rigurosa y que es crucial considerar de manera meticulosa cualquier relación temporal entre la administración del fármaco y la aparición de síntomas autoinmunitarios.

Finalmente, los autores destacan que la falta de consenso en los criterios diagnósticos para el lupus eritematoso inducido por fármacos representa un vacío significativo en la literatura actual. Esta carencia dificulta la estandarización del manejo clínico y subraya la necesidad de realizar investigaciones adicionales que definan parámetros diagnósticos más precisos. También, es fundamental desarrollar guías específicas que permitan distinguir esta entidad de otras toxicodermias y reacciones adversas a medicamentos, con el objetivo de optimizar el diagnóstico temprano y el tratamiento adecuado de los pacientes afectados.

Asimismo, la relación entre la farmacología y el desarrollo de trastornos autoinmunitarios como el lupus eritematoso sistémico es un aspecto relevante en la práctica clínica. Este caso concreto resalta la importancia de adoptar un enfoque crítico en la evaluación de pacientes con antecedentes de uso de fármacos, así como la necesidad de una vigilancia continua en la monitorización de reacciones adversas.

La interrupción de la fenitoína y el inicio de un tratamiento adecuado condujeron a una notable mejoría en la paciente, esto muestra que el reconocimiento temprano de la relación entre un fármaco y la enfermedad puede influir significativamente en el pronóstico.

Se concluye que este caso ejemplifica la complejidad del diagnóstico del lupus eritematoso sistémico inducido por fármacos, especialmente en el contexto del uso irregular de fenitoína. La evaluación clínica exhaustiva, junto con hallazgos serológicos y microbiológicos, fue fundamental para diferenciar esta entidad de otras reacciones adversas. La identificación temprana y el manejo adecuado, incluyendo la interrupción del fármaco, fueron determinantes para la recuperación de la paciente.

Referencias bibliográficas

1. Duvic M. Urticaria, reacciones cutáneas por hipersensibilidad a fármacos, nódulos y tumores, y enfermedades atróficas. En: Goldman L, Schafer Al, editores. Goldman-Cecil: Tratado de Medicina Interna. 26. ed. España: Elsevier; 2021. p. 2637-9. [acceso 18/07/2024]. Disponible en: <https://www.edicionesjournal.com//Papel/9788491137658/Goldman-Cecil++Tratado+de+Medicina+Internia+Ed+26>
2. Micheletti R, Rosenbach M, Wintroub BU, Shinkai K. Reacciones cutáneas desencadenadas por fármacos. En: Loscalzo J, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson JL, editores. Harrison: Principios de Medicina Interna. 21. ed. McGraw Hill; 2023. p. 5-25. [acceso 18/07/2024]. Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/book.aspx?bookID=3118>
3. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, Smolen JS, *et al.* 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(9):1400-12. DOI: <https://doi.org/10.1002/art.40930>
4. Nogueira AR, Tabuas-Pereira M, Aragao A, Verissimo MT. A severe presentation of drug-induced lupus erythematosus. *J Med Cases.* 2019;10(8):246-8. DOI: <https://doi.org/10.14740/jmc3352>
5. Beernaert L, Vanderhulst J. Antithyroid drug-induced lupus erythematosus and immunoglobulin A deficiency. *Am J Case Rep.* 2020;21. DOI: <https://doi.org/10.12659/ajcr.927929>
6. Bataille P, Chasset F, Monfort JB, De Risi-Pugliese T, Soria A, Francès C, *et al.* Cutaneous drug-induced lupus erythematosus: clinical and immunological characteristics and update on new associated drugs. *Ann Dermatol Venereol.* 2021;148(4):211-20. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annder.2021.02.006>
7. Arnaud L, Mertz P, Gavand PE, Martin T, Chasset F, Tebacher-Alt M, *et al.* Drug-induced systemic lupus: revisiting the ever-changing spectrum of the disease using

- the WHO pharmacovigilance database. Ann Rheum Dis. 2019;78(4):504-8. DOI: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-214598>
8. Safadi MG, Smith K, Hassan S, Patel V, Viglione M, Zahner SL. Probable drug-induced lupus erythematosus by zonisamide. JAAD Case Rep. 2021;17:4-6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jdcr.2021.09.001>
9. Kozłowska A, Woźniak Z, Maj J, Białynicki-Birula R. Drug-induced subacute cutaneous lupus erythematosus caused by amlodipine. Dermatol Rev. 2018;105(2):298-306. DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2018.75585>
10. Zhu J, Chen G, He Z, Zheng Y, Gao S, Li J, *et al.* Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in patients treated with immune checkpoint inhibitors: A safety analysis of clinical trials and FDA pharmacovigilance database. E Clinical Medicine. 2021;37:100951. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eclim.2021.100951>
11. Shah H, Parisi R, Mukherjee E, Phillips EJ, Dodiuk-Gad RP. Update on stevens-johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: diagnosis and management. Am J Clin Dermatol. 2024;25(6):891-908. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40257-024-00889-6>
12. Arianayagam S, Ieremia E, Arnold S. Acute generalised exanthematous pustulosis secondary to prednisolone: an unlikely suspect. Eur J Dermatol. 2021;31(1):119-21. DOI: <https://doi.org/10.1684/ejd.2021.3981>
13. Parisi R, Shah H, Navarini AA, Muehleisen B, Ziv M, Shear NH, *et al.* Acute generalized exanthematous pustulosis: clinical features, differential diagnosis, and management. Am J Clin Dermatol. 2023;24(4):557-75. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40257-023-00779-3>
14. Hannah CE, Little AJ, Wanat KA, Fairley JA. Drug-induced cutaneous lupus erythematosus. J Clin Rheumatol. 2021;27(4):e125-e8. DOI: <https://doi.org/10.1097/rhu.0000000000000882>
15. Gouveia AL, Gonçalo M. Drug-induced lupus erythematosus. Port J Dermatol Venereol. 2023;81(3). DOI: <https://doi.org/10.24875/pjdv.23000061>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.