

Estudio de 26 casos de eritema pigmentado fijo inducido por cocaína

Cocaine-induced fixed drug eruption: a study of 26 cases

Víctor Fernando Muñoz Estrada,¹ Edwin Daniel Maldonado Domínguez² y René Gutiérrez Contreras³

¹ Jefe del Servicio de Dermatología y Micología

² Residente de Dermatología

³ Dermatólogo

Centro de Investigación y Docencia de Ciencias de la Salud (CIDOCs), Hospital Civil de Culiacán, Sinaloa

RESUMEN

ANTECEDENTES: el eritema pigmentado fijo es una reacción localizada de hipersensibilidad tipo IV mediada principalmente por linfocitos CD8+. El agente etiológico más común son los medicamentos, sin embargo, también se han reportado agentes causales no medicamentosos como alimentos, vacunas y drogas de uso recreativo.

MATERIAL Y MÉTODO: se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo, transversal y observacional en el que se incluyó a 26 pacientes con diagnóstico clínico de eritema pigmentado fijo inducido por cocaína, estudiados en el Departamento de Dermatología y Micología del Hospital Civil de Culiacán, en Sinaloa, México, de enero de 1999 a diciembre de 2022.

RESULTADOS: el 69.2% (n = 18) correspondió al sexo masculino. La mayoría comprendida entre los 20 a 30 años. La topografía más involucrada fue el abdomen en 50% (n = 13). La morfología que se presentó con mayor frecuencia fueron las manchas hipercrómicas en 57.6% (n = 15); el 65.3% (n = 17) presentó de una a cinco lesiones. El tiempo de evolución fue de menos de un mes en 65.3% (n = 17). En los 26 casos el diagnóstico se corroboró con la clínica y prueba de provocación.

CONCLUSIONES: la cocaína se puede considerar dentro de los agentes etiológicos del eritema pigmentado fijo.

PALABRAS CLAVE: eritema pigmentado fijo, reacción adversa a medicamentos, cocaína.

Introducción

El eritema pigmentado fijo (EPF) es una reacción localizada de hipersensibilidad tipo IV de Gell y Coombs a un alérgeno introducido sistémicamente.¹ De forma clínica se presenta como parches eritematovioláceos bien delimitados o placas edematosas, generalmente asintomá-

ABSTRACT

BACKGROUND: fixed drug eruption is a localized type IV hypersensitivity reaction mediated mainly by CD8+ lymphocytes. The most common etiologic agent are drugs, however, non-drug causative agents such as food, vaccines, and recreational drugs have also been reported.

MATERIAL AND METHODS: a retrospective, descriptive, cross-sectional and observational study was carried out in which 26 patients with a clinical diagnosis of cocaine-induced fixed drug eruption were included at the Department of Dermatology and Mycology of the Hospital Civil de Culiacán, in Sinaloa, Mexico, from January 1999 to December 2022.

RESULTS: males 69.2% (n = 18) between 20 to 30 years, affecting abdominal wall in 50% (n = 13). In 65.3% (n = 17) one to five lesions were present and hyperchromic macules were observed in 57.6% (n = 15). Short evolution (<1 month) in 65.3% (n = 17). All cases were confirmed with the clinic and provocation test.

CONCLUSIONS: cocaine can be considered among the etiological agents of fixed drug eruption.

KEYWORDS: fixed drug eruption, adverse drug reaction, cocaine.

ticas, aunque en algunas ocasiones se asocia a prurito o ardor.² Su característica distintiva es la recurrencia en los mismos sitios tras la reexposición al agente causal.³

La patofisiología involucra una respuesta inmunitaria contra un antígeno mediada principalmente por linfocitos T CD8+.⁴ Se han implicado más de 200 fármacos como

CORRESPONDENCIA

Dr. Edwin Daniel Maldonado Domínguez ■ daniel_lindash@hotmail.com ■ Teléfono: 61 8184 8491
Eustaquio Buelna 91, Colonia Gabriel Leyva, C.P. 80030, Culiacán, Sinaloa

agentes etiológicos del EPF. Los más frecuentes son anti-inflamatorios no esteroideos, paracetamol y trimetoprim/sulfametoxazol.^{2,5} Respecto a las drogas de uso recreativo, en 1955 se reportó el primer caso asociado a cocaína.⁶ Otras drogas implicadas son el clorhidrato de metanfetaminas y éxtasis.^{7,8}

El objetivo de este estudio es reportar las características epidemiológicas y clínicas de una serie de 26 pacientes con diagnóstico de EPF secundario al consumo de cocaína.

Material y método

Es un estudio retrospectivo, descriptivo, transversal y observacional en el que se incluyó a 26 pacientes con diagnóstico clínico de EPF inducido por cocaína, estudiados en el Departamento de Dermatología y Micología del Hospital Civil de Culiacán, en Sinaloa, México, de enero de 1999 a diciembre de 2022.

Se revisó el expediente clínico de los pacientes, y de la información obtenida se analizaron las siguientes variables: sexo, edad, topografía, morfología, número de lesiones y evolución.

Las variables se agruparon en distribuciones de frecuencia y se analizaron las frecuencias relativas (porcentajes). La variable de sexo se clasificó en masculino y femenino. La edad se agrupó en 20 a 30 años, 31 a 40 y 41 a 50 años. La topografía se representó por segmentos corporales: extremidades superiores, extremidades inferiores, tórax y abdomen. La morfología se clasificó en manchas eritematosas, manchas eritematosas y vesículas, manchas eritematosas e hipercrómicas y manchas hipercrómicas.

El número de lesiones se clasificó en: una a cinco lesiones, seis a 10 y más de 10 lesiones. El tiempo de evolución se organizó en: menos de un mes, uno a tres meses y más de cuatro meses.

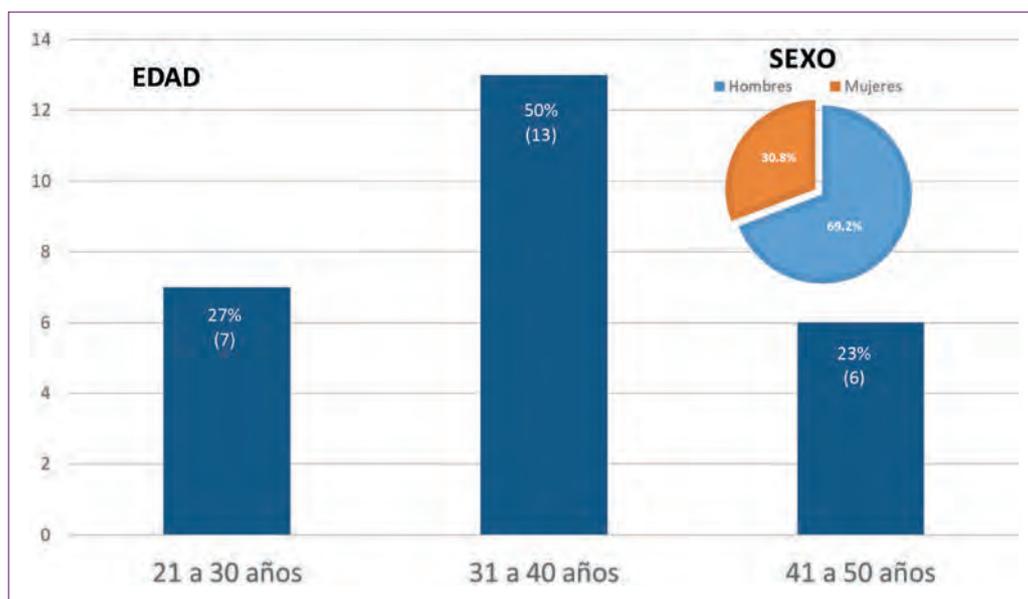
Se utilizó estadística descriptiva con cálculo de proporciones y medidas de tendencia central.

Resultados

De los 26 pacientes incluidos, 69.2% (n = 18) corresponde al sexo masculino y 30.8% (n = 8) al sexo femenino. En cuanto a la edad, se presentó en 27% (n = 7) en el grupo etario de 20 a 30 años, 50% (n = 13) en el grupo de 31 a 40 años y 23% (n = 6) en el grupo de 41 a 50 años (**gráfica 1**).

La dermatosis se localizó en 65.3% (n = 17) y diseminada en 34.6% (n = 9) de los casos. Respecto de la topografía, el segmento en el que se presentó la mayor parte de las lesiones fue abdomen en 50% (n = 13), seguido de extremidades inferiores en 38.4% (n = 10), extremidades superiores en 26.9% (n = 7) y tórax en 26.9% (n = 7). La morfología que se observó con mayor frecuencia fueron manchas hipercrómicas en 57.6% (n = 15) (**figura 1a y b**), seguido de manchas eritematosas en 19.2% (n = 5) (**figura 1b y 2a**), manchas eritematosas y vesículas en 11.5% (n = 3) (**figura 1c y 2c**) y manchas eritematosas e hipercrómicas en 11.5% (n = 3) (**figuras 1d, 2 d y 3**).

Respecto del número de lesiones, 65.3% (n = 17) presentó de una a cinco lesiones, 30.7% (n = 8) de seis a 10 lesiones y 3.8% (n = 1) tuvo más de 10 lesiones (**gráfica 2**). En ninguno de los pacientes se observó otra manifestación clínica.



Gráfica 1. Presentación de los casos por grupo de edad y sexo.



Figura 1. **A)** Manchas hipercrómicas en las extremidades inferiores. **B)** Manchas eritematosas en el escroto. **C)** Manchas eritematosas y vesículas en la extremidad superior derecha y el tronco. **D)** Manchas eritematosas e hipercrómicas en el dorso de la mano izquierda.



Figura 2. **A)** Manchas eritematosas en la extremidad inferior. **B)** Mancha hipercrómica en el dorso del pie derecho. **C)** Mancha eritematosa y ampolla en la extremidad superior. **D)** Manchas eritematosas, hiperpigmentadas y erosión en la cara anterior del tronco.

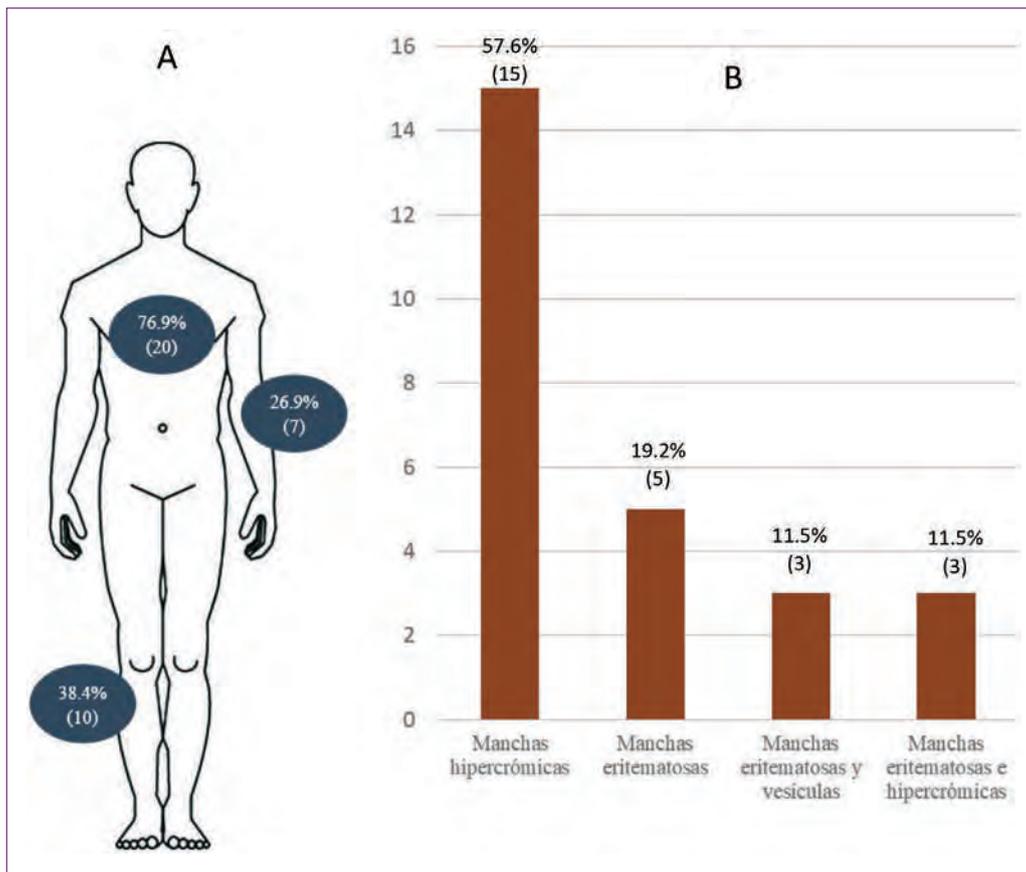
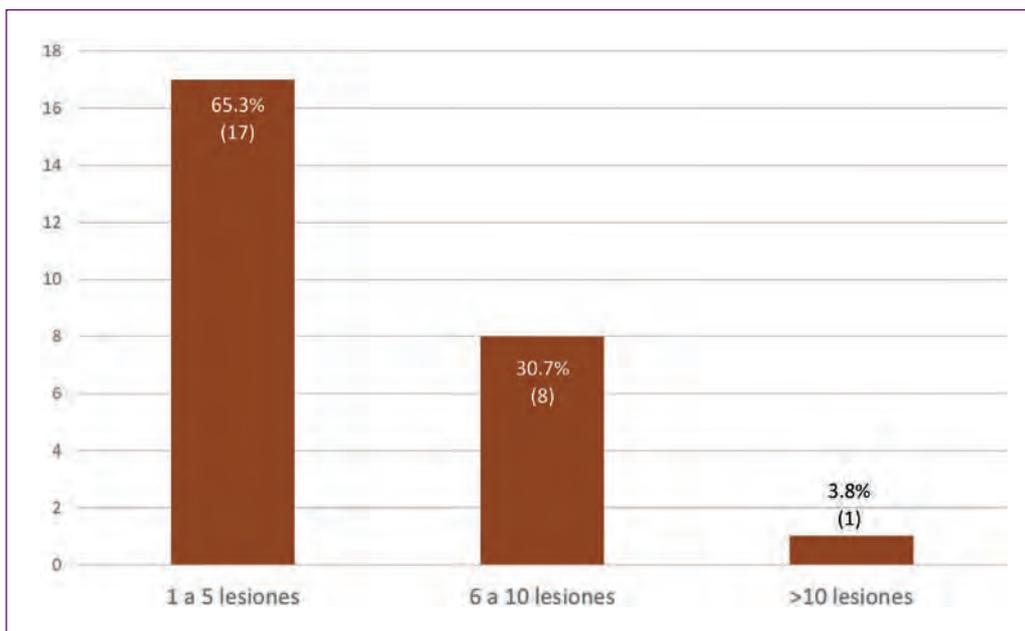
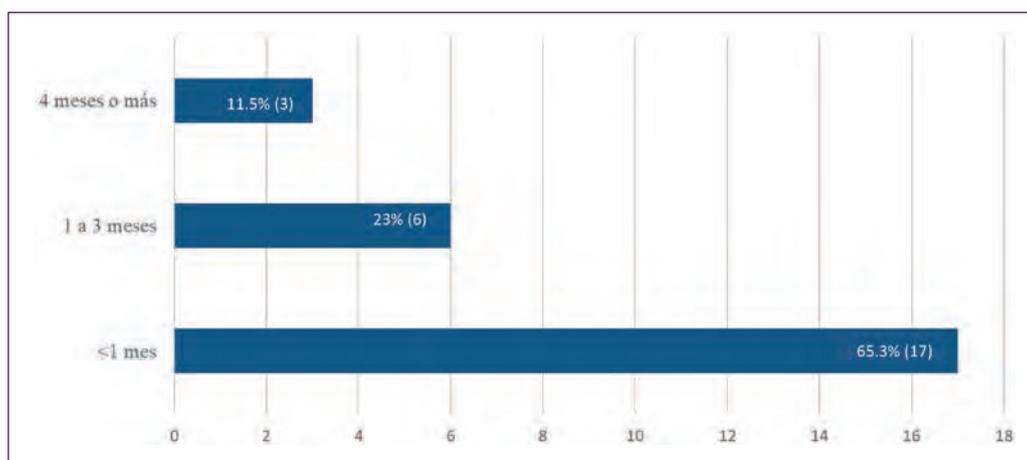


Figura 3. **A)** Localización de las lesiones (por número de lesiones). **B)** Porcentaje de las formas de presentación.



Gráfica 2. Número de lesiones.



Gráfica 3. Tiempo de evolución.

Finalmente, el tiempo de evolución fue de menos de un mes en 65.3% (n = 17), de uno a tres meses en 23% (n = 6) y más de cuatro meses en 11.5% (n = 3) (gráfica 3).

En todos los casos se solicitaron exámenes de laboratorio como biometría hemática, pruebas de funcionamiento renal y hepático, sin reporte de alteraciones. No se realizó toma de biopsia de piel.

En los 26 casos el diagnóstico se hizo con la clínica y el historial de aparición de las lesiones en menos de 24 horas posteriores al último consumo de la droga. Se descartó consumo activo de otros medicamentos en el último mes. Todos los casos se corroboraron con prueba de provocación.

Asimismo, los 26 pacientes tuvieron remisión de las lesiones activas con corticosteroide tópico de moderada/alta potencia en un periodo entre tres semanas hasta dos meses.

Discusión

El EPF se reportó por primera vez en 1889 por Bourns, cuando describió en un paciente una lesión que aparecía de forma repetida en el mismo sitio después de la administración de antipirina.¹

Puede afectar a pacientes de cualquier edad, pero generalmente se presenta en adultos entre 35 y 60 años, sin predominio de raza o sexo.^{9,10} En nuestro estudio obser-

vamos que es más frecuente en hombres con una relación 2.25:1, asociado al mayor consumo de cocaína en el sexo masculino.¹¹ En cuanto a la edad, el mayor número de casos se presentó entre la cuarta y quinta décadas de la vida.

Clínicamente se presenta como parches eritematovioláceos bien delimitados o placas edematosas, ovaladas, que aparecen en la piel o mucosas y que pueden ser únicas o múltiples.² Los sitios más afectados son la mucosa genital, el tronco, los labios y las manos, aunque cualquier parte del cuerpo puede verse afectada.⁵ En nuestra casuística observamos que las lesiones se presentaron con mayor frecuencia en el abdomen en 50%, y no se identificaron lesiones en mucosas, que es la localización más común en otros estudios.^{12,13} La morfología que más se observó fueron manchas hipercrómicas, esto difiere con los parches eritematovioláceos reportados en la literatura.²

Por número de lesiones, la mayoría de los pacientes tenían de una a cinco lesiones, con evolución aguda, similar a los informes en la literatura que especifican que la dermatosis es autolimitada si se suspende el agente causal. Generalmente el curso de la enfermedad es bueno, sin embargo, después de cada reexposición las lesiones pueden incrementar en número y tamaño.^{5,9}

La patofisiología involucra una respuesta inmunitaria contra un antígeno mediada sobre todo por linfocitos T CD8+ que provoca la necrosis de queratinocitos y melanocitos.^{4,5} Posteriormente se reclutan células T CD8+ de memoria que se mantienen en la capa basal de la epidermis, aun en ausencia de la estimulación por el antígeno. En una futura reexposición existe una reactivación temprana de esos linfocitos CD8+ residentes, lo que lleva nuevamente a daño epidérmico por liberación de interferón- γ y otras citocinas proinflamatorias.^{2,14}

El diagnóstico es clínico, con la historia de consumo de fármacos y aparición de la dermatosis en la misma localización.⁵ La biopsia, que generalmente no es necesaria, muestra una dermatitis de interfase con daño en la capa basal de la epidermis, incontinencia de pigmento e infiltrado perivasculare de linfocitos en la dermis superior y media.¹⁵

Para identificar el agente causal el estándar de oro es la prueba de provocación, ésta consiste en la administración de una fracción de la dosis terapéutica del medicamento y vigilar la recurrencia de la erupción cutánea. La prueba de parche es otro método diagnóstico con menor sensibilidad, que se debe realizar en un sitio de una lesión previa.^{5,9} En nuestra investigación todos los casos se diagnosticaron por la clínica y el historial de aparición de las lesiones en menos de 24 horas posterior al último consumo de la droga, y se corroboraron con prueba de provocación.

Se han implicado más de 200 fármacos como agentes etiológicos del EPF. Los más frecuentes son analgésicos (antiinflamatorios no esteroideos y paracetamol) y antibióticos como trimetoprima/sulfametoxazol.² Como causas no medicamentosas se han relacionado alimentos, vacunas y drogas de uso recreativo.^{8,16,17}

El primer reporte de EPF inducido por cocaína lo publicó Nelson en 1955, acerca de un hombre de 36 años que también presentaba dermatosis después de la administración de procaína. La reacción tuvo una duración de 18 meses hasta el diagnóstico y se caracterizaba por una placa eritematosa escoriada y liquenificada en el escroto. Recibió tratamiento con ungüento de alquitrán de hulla crudo y terapia con rayos X.⁶ En nuestro estudio todos los segmentos corporales estaban afectados y la dermatosis se presentó como manchas eritematosas, manchas hipercrómicas y/o vesículas. El manejo establecido fue el retiro de la droga y el empleo de corticosteroides tópicos en las lesiones activas, con buena respuesta. A partir de este reporte de caso, no encontramos en la literatura más casos reportados de EPF inducido por cocaína. Otras manifestaciones cutáneas relacionadas con el consumo de cocaína incluyen vasculitis, fenómeno de Raynaud, púrpura palpable y pustulosis aguda generalizada.¹⁸ Debido a que el clorhidrato de cocaína está sujeto a adulteraciones, en la que los traficantes buscan aumentar su margen de beneficio mezclando (“cortando”) la cocaína con muchos otros compuestos adulterantes como paracetamol, fenacetina, cafeína, lidocaína, levamisol, tetramisol e hidroxicina^{19,20} es difícil establecer si las responsables del EPF son dichas sustancias o la propia cocaína. Algunos de estos compuestos se han asociado a EPF. Por ejemplo, Clavère y colaboradores reportaron un caso de EPF inducido por levamisol en un paciente con cáncer de colon.²¹ El equipo de Cohen informó dos casos en niños asociados a hidroxicina,²² y el paracetamol²³⁻²⁵ y la lidocaína^{26,27} se han reportado como agentes etiológicos relativamente frecuentes.

En cuanto al tratamiento, la primera medida involucra la identificación y retiro del agente causante.² Para las formas leves, el tratamiento consiste en esteroides de mediana a alta potencia dos veces al día durante siete a 10 días. Se puede agregar tratamiento antihistamínico si el prurito es intenso. Para enfermedad generalizada se recomienda un ciclo corto de esteroide como prednisona a 0.5-1 mg/kg/día, por tres a cinco días.⁵

La principal limitación de nuestro estudio es que no se pudo identificar con exactitud si es el clorhidrato de cocaína o los componentes con los que se mezcla los responsables del EPF, debido a que no se cuenta con infor-

mación sobre los contaminantes de la cocaína en nuestra área geográfica.

Conclusión

En nuestro estudio observamos que el EPF inducido por cocaína afecta más a hombres entre la cuarta y quinta décadas de la vida, se manifiesta más comúnmente como manchas hipercrómicas en el abdomen y las extremidades. La cocaína se identificó como el agente responsable en todos los pacientes, confirmados por prueba de provocación.

Finalmente, podemos concluir que la cocaína podría asociarse al EPF, sin embargo, ya que nuestro estudio es descriptivo, se sugiere llevar a cabo estudios con la metodología precisa para considerarlo como un agente causal.

BIBLIOGRAFÍA

- Jung JW, Cho SH, Kim KH, Min KU y Kang HR, Clinical features of fixed drug eruption at a tertiary hospital in Korea, *Allergy Asthma Immunol Res* 2014; 6(5):415-20.
- McClatchy J, Yap T, Nirenberg A y Scardamaglia L, Fixed drug eruptions: the common and novel culprits since 2000, *J Dtsch Dermatol Ges* 2022; 20(10):1289-1302.
- Patel S, John AM, Handler MZ y Schwartz RA, Fixed drug eruptions: an update, emphasizing the potentially lethal generalized bullous fixed drug eruption, *Am J Clin Dermatol* 2020; 21(3):393-9.
- Shiohara T, Fixed drug eruption: pathogenesis and diagnostic tests, *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009; 9(4):316-21.
- Flowers H, Brodell R, Brents M y Wyatt JP, Fixed drug eruptions: presentation, diagnosis, and management, *South Med J* 2014; 107(11):724-7.
- Nelson LM, Fixed drug eruptions. A report of two cases, one caused by niacin, the other by cocaine, *Calif Med* 1955; 82(2):127-8.
- Barbier O, Galadari A, Milpied B, Sánchez P, Kassab S, Gonçalves R *et al.*, Ecstasy-induced fixed drug eruption, *Contact Dermatitis* 2022; 87(3):280-1.
- Muñoz Estrada VF, Valenzuela Paz GA y Rochín Tolosa M, Estudio de 372 casos de eritema fijo pigmentario, *Piel* (Barcelona). 2011; 26(5):213-20.
- Anderson HJ y Lee JB, A review of fixed drug eruption with a special focus on generalized bullous fixed drug eruption, *Medicina* (Kaunas) 2021; 57(9):925.
- Shaker G, Mehendale T y De La Rosa C, Fixed drug eruption: an underrecognized cutaneous manifestation of a drug reaction in the primary care setting, *Cureus* 2022; 14(8):e28299.
- Del Bosque J, Fuentes Mairena A, Bruno Díaz D, Espínola M, González García N, Loredó Abdalá A *et al.*, La cocaína: consumo y consecuencias, *Salud Mental* 2014; 37:381-9.
- Gómez-Traseira C, Rojas-Pérez-Ezquerro P, Sánchez-Morillas L, González-Mendiola R, Rubio-Pérez M, Moral-Morales A *et al.*, Paracetamol-induced fixed drug eruption at an unusual site, *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov* 2013; 7(3):268-70.
- Ozkaya E, Fixed drug eruption: state of the art, *J Dtsch Dermatol Ges* 2008; 6(3):181-8.
- Tokura Y, Phadungsaksawasdi P, Kurihara K, Fujiyama T y Honda T, Pathophysiology of skin resident memory T cells, *Front Immunol* 2021; 11:618897.
- Joshi R, Interface dermatitis, *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2013; 79(3):349-59.
- Parker AL, Pinson ML, Wohltmann WE y Gómez R, Fixed food eruption caused by peanut and cashew: a case report and review of the literature, *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015; 3(1):119-22.
- Kabir S, Feit EJ y Heilman ER, Generalized fixed drug eruption following Pfizer-BioNtech COVID-19 vaccination, *Clin Case Rep* 2022; 10(12):e6684.
- Brewer JD, Meves A, Bostwick JM, Hamacher KL y Pittelkow MR, Cocaine abuse: dermatologic manifestations and therapeutic approaches, *J Am Acad Dermatol* 2008; 59(3):483-7.
- Kudlacek O, Hofmaier T, Luf A, Mayer FP, Stockner T, Nagy C *et al.*, Cocaine adulteration, *J Chem Neuroanat* 2017; 83-84:75-81.
- Gameiro R, Costa S, Barroso M, Franco J y Fonseca S, Toxicological analysis of cocaine adulterants in blood samples, *Forensic Sci Int* 2019; 299:95-102.
- Clavère P, Bonnafoux-Clavère A, Delrous JL, Bonnetblanc JM y Olivier JP, Fixed pigmented erythema caused by levamisole administration, *Ann Dermatol Venereol* 1994; 121(3):238-9.
- Cohen HA, Cohen Z y Frydman M, Fixed drug eruption of the scrotum due to hydroxyzine hydrochloride (Atarax), *Cutis* 1996; 57(6):431-2.
- Gil F, Luís P y Parente J, Generalized bullous fixed drug eruption induced by paracetamol, *Skinmed* 2021; 19(2):155-6.
- Agarwala MK, Mukhopadhyay S, Sekhar MR y Peter CD, Bullous fixed drug eruption probably induced by paracetamol, *Indian J Dermatol* 2016; 61(1):121.
- Rahman MH, Fixed drug eruption in Bangladeshi population: confirmed by provocative test, *Int J Dermatol* 2014; 53(2):255-8.
- García JC, Torre F, Sánchez M, Martín JA y Canto G, Fixed drug eruption induced by lidocaine and patch testing, *J Investig Allergol Clin Immunol* 1997; 7(2):127-8.
- Kawada A, Noguchi H, Hiruma M, Tajima S, Ishibashi A y Marshall J, Fixed drug eruption induced by lidocaine, *Contact Dermatitis* 1996; 35(6):375.