

doi: 10.60103/phc.v26.e862
Casos clínicos · Clinical cases

Toxicodermia asociada al uso de furosemida: reporte de caso

Toxicoderma associated with the use of furosemide: case report

Información

Fechas:
Recibido: 03/09/2024
Aceptado: 12/12/2024
Publicado: 17/12/2024

Correspondencia:
Dadier Antonio Arroyo Monterroza
dadier.arroyo@unisimon.edu.co

Conflicto de intereses:
En esta publicación no se presentó ningún conflicto de interés.

Financiación:
En esta publicación no ha recibido ninguna ayuda o financiación.

Autorías

- Dadier Antonio Arroyo Monterroza^{1,2}  0000-0002-8533-6608
Oswaldo Enrique Ávila Polanco³  0009-0005-4639-5620
Daniela Lizeth Acosta Cardozo²  0009-0003-8918-2137
Natalia Marcela Balaguera Carvajal²  0009-0009-5149-0138
Leonardo Fabio León Marengo⁴  0009-0002-3475-8779
María Angela Castellanos Gutierrez³  0000-0002-6970-1150
Luis Fernando Henao Navarro³  0009-0001-9299-5847
Orlando Reinoso Gutiérrez³  0000-0001-9144-5061
María Isabel Pulgar Emiliani⁵  0000-0001-6856-7474

¹Servicio farmacéutico, División de farmacia Clínica, Clínica Centro, Barranquilla - Colombia
²Programa de Química y Farmacia, Universidad Simón Bolívar, Barranquilla - Colombia
³Servicio de Medicina Interna, Urgencias y hospitalización, Clínica Centro, Barranquilla - Colombia.
⁴Universidad del Atlántico - Colombia.
⁵Centro de investigación en estudios clínicos, Clínica Centro, Barranquilla - Colombia.

Contribución de autorías

Todas las personas firmantes han contribuido por igual en la investigación y la elaboración de este trabajo.

Cómo citar este trabajo

Arroyo Monterroza DA, Ávila Polanco OE, Acosta Cardozo DL, et al. Toxicodermia asociada al uso de furosemida: reporte de caso. Pharm Care Esp. 2024;26:e862. doi: 10.60103/phc.v26.e862

RESUMEN

Introducción: La furosemida es un diurético de asa perteneciente al grupo de las sulfonamidas, y su principal indicación es el tratamiento de la sobrecarga de volumen y edemas. Debido a su mecanismo de acción, puede desencadenar diversas reacciones adversas, siendo una de las menos comunes las toxicodermias o dermatosis inducidas por fármacos, que pueden afectar la piel, mucosas o anexos cutáneos. Estas reacciones representan entre el 1 y el 3% de las dermatosis en el ámbito hospitalario y el 2,6% en el ámbito ambulatorio. Aunque su diagnóstico se basa principalmente en criterios clínicos, presentan un gran desafío debido a su aparición variable.

Presentación del caso: se describe un caso clínico de un paciente masculino que presentó un cuadro clínico caracterizado por lesiones eritematosas generalizadas, pruriginosas, asociadas a edema bipalpebral y escrotal, y un único episodio febril con una temperatura máxima de 40°C. Estas manifestaciones comenzaron después de iniciar el tratamiento con furosemida oral. Los estudios paraclínicos mostraron un hemograma con leucocitosis a expensas de eosinofilia y alteraciones en el perfil hepático. Tras la suspensión de la medicación, se observó una mejoría paulatina de los síntomas.

Discusión: este caso resalta que la furosemida, como fármaco tipo sulfonamida puede inducir reacciones de hipersensibilidad. El manejo adecuado de estos casos, que incluye la suspensión del fármaco y el uso de corticosteroides, es fundamental para evitar complicaciones. Dado que la evidencia es limitada, es esencial seguir documentando casos clínicos similares para comprender mejor el perfil de seguridad de la furosemida.

Palabras clave: Furosemida; hipersensibilidad; toxicodermia; sulfonamidas.

ABSTRACT

Introduction: Furosemide is a loop diuretic belonging to the sulfonamide group, and its main indication is the treatment of volume overload and edema. Due to its mechanism of action, it can trigger various adverse reactions, one of the least common being toxicoderma or drug-induced dermatosis, which can affect the skin, mucous membranes, or skin appendages. These reactions represent between 1 and 3% of dermatoses in the hospital setting and 2.6% in the outpatient setting. Although their diagnosis is mainly based on clinical criteria, they present a great challenge due to their variable occurrence. They often have a benign and self-limited evolution, lacking etiological specificity in relation to the triggering drug.

Case presentation: A clinical case is described of a male patient who presented with a clinical picture characterized by generalized erythematous, pruritic lesions, associated with bipalpebral and scrotal edema, and a single febrile episode with a maximum temperature of 40°C. These manifestations began after starting treatment with oral furosemide. Paraclinical studies showed a complete blood count with leukocytosis at the expense of eosinophilia and alterations in the liver profile. After discontinuation of the medication, a gradual improvement of symptoms was observed.

Discussion: This case highlights that furosemide, as a sulfonamide-type drug, can induce hypersensitivity reactions. Proper management of these cases, which includes discontinuation of the drug and the use of corticosteroids, is essential to avoid complications. Given that evidence is limited, it is essential to continue documenting similar clinical cases to better understand the safety profile of furosemide.

Key Words: Furosemide; hypersensitivity; toxicodermia; sulfonamides.

Introducción

La furosemida es un diurético del asa del grupo de las sulfonamidas utilizado principalmente para tratar afecciones con sobrecarga de volumen y edema secundario a la exacerbación de la insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia hepática o insuficiencia renal, cuyo mecanismo de acción se basa en bloquear el sistema de co-transporte de $\text{Na}^+\text{K} + 2\text{Cl}^-$, localizado en la membrana de la célula luminal de la rama ascendente del asa de Henle. Su vía de administración puede ser oral o intravenosa.⁽¹⁾

Como todo fármaco, su uso puede desencadenar reacciones adversas, denominándose así, a aquellas manifestaciones clínicas no deseadas secundarias a su administración cuyo fin sea profiláctico, diagnóstico o en su defecto terapéutico.⁽²⁾

Dentro de estas se encuentran las toxicodermias, término utilizado para denominar a las dermatosis las cuales pueden afectar a la piel, las mucosas o anexos cutáneos, secundario a efecto nocivo del fármaco.⁽²⁾

Existen factores predisponentes entre los que destacan el sexo femenino, polimedicación, infecciones virales, exposición solar, enfermedades subyacentes (neoplasias, alteraciones inmunológicas) y las propiedades del fármaco.^(3,4)

Según la clasificación de Rawlins y Thompson las toxicodermias corresponden al tipo B o también llamadas no predecibles, las cuales no están relacionadas con el mecanismo de acción si no que dependen del huésped, considerándose las menos comunes, responsables del 1 a 3 % de las dermatosis en el ámbito hospitalario y del 2,6% en el ámbito ambulatorio.⁽⁵⁾

Se diagnostican principalmente por criterios clínicos, basándose en la identificación y distinción de las reacciones adversas cutáneas graves, sin embargo suelen tener una aparición variable y en gran medida son de evolución benigna y autolimitada careciendo de especificidad etiológica en relación al fármaco desencadenante.^(3,6)

Por otro lado en algunos casos pueden ser graves e incluso fatales, dentro de las cuales se incluyen el síndrome de Stevens Johnson (SJS), la necrólisis epidérmica tóxica (TEN) y el síndrome de hipersensibilidad inducida por medicamentos/reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DISH-DRESS)⁽⁶⁾, siendo este último una de las principales afectaciones secundarias a reacciones adversas a medicamentos, caracterizado por una erupción cutánea grave, fiebre, alteraciones hematológicas (eosinofilia o linfocitos atípicos) y la afectación de órganos internos.⁽⁷⁾

Con base en lo anterior, y dado que este tipo de reacciones adversas son raramente reportadas con este medicamento, el objetivo de este documento es describir una toxicodermia secundaria al uso de furosemida a través de la presentación de un caso clínico.

Descripción del caso

Paciente masculino de 31 años de edad con antecedentes de endocarditis infecciosa de válvula nativa tricuspídea asociada a dispositivo (marzo 2024), portador de marcapaso CDI (2019) con extracción de instrumental de electrodos auricular, ventricular y explante de marcapaso (marzo 2024), sin historial de hipersensibilidad a medicamentos o alimentos, quien venía en tratamiento con furosemida 40 mg/día en casa, ingresa al servicio de urgencias por cuadro clínico de 7 días de evolución caracterizado por lesiones eritematosas generalizadas, pruriginosas asociado a edema bipalpebral, escrotal y un único pico febril cuantificado en 40°C manifestando que dicho cuadro inicio posterior al inicio del manejo diurético. A su ingreso a la institución valorado por el servicio de Medicina interna quienes al examen físico evidencian lesiones eritematosas que abarcaban miembros superiores con esfacelación en dorso de ambas manos, miembros inferiores, cara, tronco y área genital (Figura 1) se toman paraclínicos que evidencian hemograma con leucocitosis marcada (38.330 Cels/mm³) a expensas de eosinófilos con conteo absoluto (11.380 cels/mm³), fosfatasa alcalina fuera de metas (1.235 U/L), deshidrogenasa láctica elevada (1.101 U/L), al igual que aminotransferasas (ALT 116.8 U/L y AST 89.7 U/L) se calcula score de DRESS 3 puntos - score de NARANJO 4 puntos, por lo que se interconsulta con farmacia clínica quienes en conjunto con servicio tratante se indica suspensión del diurético de asa tipo furosemida e inicio de pulsos de corticoides y reposición hídrica.

Durante la estancia hospitalaria se indican paraclínicos controles con reporte de hemograma con leucocitosis en descenso y eosinófilos en metas, función renal y hepática conservada con mejoría notoria y progresiva de lesiones en piel, se suspende manejo médico instaurado, por lo que ante la rápida resolución y ausencia de complicaciones, se decidió el alta hospitalaria.



A



B



C

Figura 1. Lesiones eritematosas. A: Miembro superior derecho B: Miembro superior izquierdo con esfacelación en dorso C: Miembro inferior derecho con lesiones eritematosas.

Discusión

La furosemida es un diurético de asa ampliamente utilizado, que contiene un grupo funcional sulfonamida formado por un sulfonilo (SO₂) unido a una amina (NH₂), y pertenece a las sulfonamidas no antimicrobianas, como acetazolamida, hidroclorotiazida, clortalidona y dapsona.⁽⁸⁾ Estas no contienen la amina aromática en N4, lo que es clave para evitar reacciones graves como el síndrome de Stevens-Johnson.⁽⁹⁾ Aunque puede inducir hipersensibilidad, el mecanismo exacto es incierto.

Se han propuesto reacciones mediadas por IgE (Figura 2), en las que se ha descubierto que el grupo sustituto N1, y no el grupo sulfonamida, es el que tiene especificidad directa para los anticuerpos IgE. En particular, se han identificado dos epítomos alérgicos: un anillo heterocíclico aromático de 5 a 6 miembros con uno o más átomos de nitrógeno en la posición N1 de la sulfonamida, y la presencia de un único grupo metilo en el átomo de carbono beta de la sustitución de la sulfonamida. Además, se han descrito reacciones tipo IV (dermatitis de contacto) y respuestas idiosincráticas.⁽⁹⁾

Adicionalmente, existe la teoría de un mecanismo relacionado con un metabolito nitroso generado por la isoenzima CYP2C9, el cual podría inducir citotoxicidad directa y reacciones graves, atrayendo células T y posiblemente desencadenando condiciones severas, como las mencionadas anteriormente.⁽¹⁰⁾

Existe poca evidencia acerca de reportes de casos de pacientes con hipersensibilidad a las sulfonamidas, pero dentro de los descritos en la literatura se presenta el reportado por Ben Fadhel N. y cols quienes describen el caso de un paciente de 67 años donde destacan el potencial de la furosemida para inducir el síndrome DRESS y sugiere una probable reactividad cruzada con bumetanida,⁽¹¹⁾ que es diferente a nuestro caso ya que nuestro paciente solo presenta hipersensibilidad y no se da reactividad cruzada.

Dumic I. y cols. describen el segundo caso reportado de síndrome DRESS inducido por furosemida, destacando por su gravedad, con afectación de órganos viscerales como nefritis, neumonitis y colitis. Clasificado como un caso definitivo mediante la herramienta RegiSCAR, aunque considerado atípico por la falta de reactivación del virus HHV-6, el informe subraya el riesgo de desarrollar enfermedades autoinmunes a largo plazo.⁽¹²⁾ Comparado con nuestro caso que se presenta una toxicodermia inducida por furosemida más leve, este DRESS se caracteriza por su severidad y compromiso sistémico potencialmente mortal.

Comparando el caso de Arun K. y cols. con el presentado, ambos reportan reacciones adversas graves tras el uso de furosemida, manifestándose como síndrome DRESS. En el caso de Arun K. y cols, una mujer de 29 años desarrolló erupción perioral, edema de extremidades y alteración hepática, junto

con eosinofilia y anemia macrocítica. Se confirmó DRESS con una puntuación de 5 en el algoritmo de Naranjo y se trató exitosamente con prednisona oral. Por otro lado, nuestro paciente presenta una manifestación similar, pero más severa, con erupciones eritematosas generalizadas, fiebre alta, edema bipalpebral y escrotal, y afectación hepática marcada (elevación de enzimas hepáticas y leucocitosis). A pesar de la gravedad inicial, ambos casos evolucionaron favorablemente con el tratamiento adecuado, destacando el uso de corticoides y la suspensión de furosemida. Mientras que el caso de Arun K. describe una afectación cutánea moderada y disfunción hepática, el caso descrito aquí incluye un compromiso sistémico más amplio y un cuadro clínico severo.⁽¹³⁾

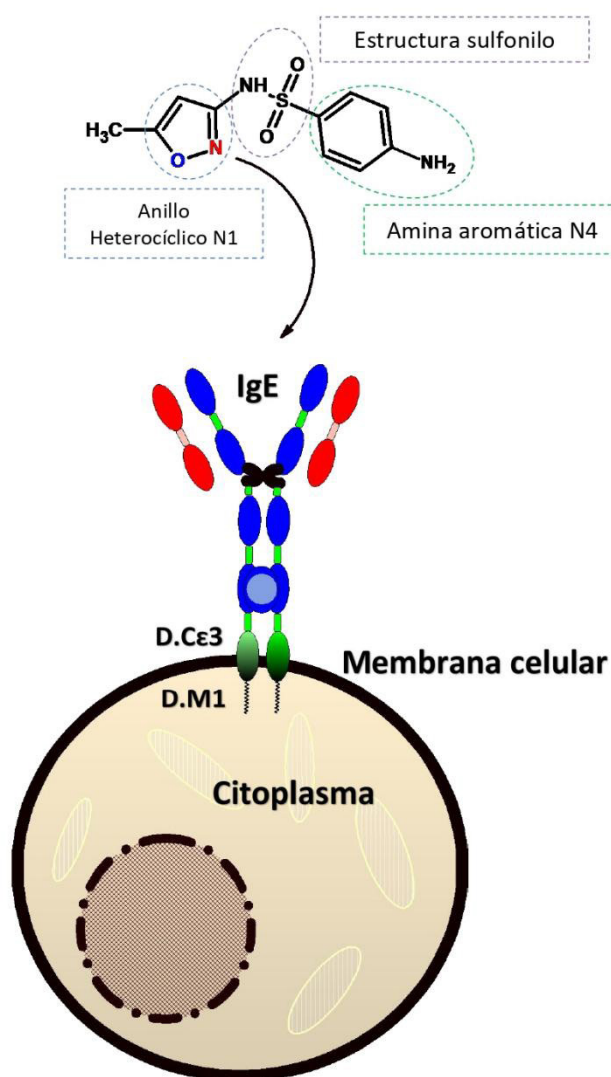


Figura 2. Mecanismo de reacción de hipersensibilidad por sulfonamidas. El fármaco está compuesto por un anillo heterocíclico donde destaca el grupo N1 encargado de la afinidad por la inmunoglobulina E (IgE), la estructura sulfonilo y la amina aromática. Se aprecia el dominio intracelular (D. M1) y el dominio extracelular (D. Cε3), quienes se unen a los receptores de la membrana celular.

Es necesario continuar realizando este tipo de reportes de casos, debido a que son pocos los descritos en la literatura, con el fin de obtener datos que puedan ayudar. Se deben explicar los posibles beneficios y riesgos a los pacientes y familiares. La importancia radica en mejorar la comprensión de las reacciones adversas a los medicamentos y en desarrollar métodos de diagnóstico más precisos. Actualmente, las pruebas diagnósticas para la hipersensibilidad a las sulfonamidas carecen de precisión adecuada, lo que subraya la necesidad de mejores métodos de diagnóstico.⁽⁹⁾

Conclusión

Aunque la furosemida es un diurético de asa ampliamente utilizado, puede desencadenar reacciones de hipersensibilidad en algunos pacientes, como la toxicodermia presentada en este caso. Si bien las sulfonamidas no antimicrobianas, como la furosemida, suelen ser menos agresivas que las antimicrobianas, aún tienen el potencial de causar toxicodermias, como lo evidencia este caso clínico con manifestaciones severas y potencialmente peligrosas, tales como erupciones cutáneas, eosinofilia y compromiso hepático.

Es fundamental reconocer que, aunque estas reacciones adversas son impredecibles y poco comunes, un manejo adecuado, que incluya la suspensión del fármaco y el uso de corticosteroides, puede llevar a la resolución del cuadro sin complicaciones. Además, dada la limitada evidencia disponible, es esencial continuar reportando y documentando estos casos para mejorar la comprensión del perfil de seguridad de la furosemida y otras sulfonamidas no antimicrobianas, así como para aumentar la sospecha clínica en la práctica médica.

Bibliografía

1. Khan TM, Patel R, Siddiqui AH. Furosemide. StatPearls, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
2. Horcajada-Reales C, Pulido-Pérez A, Suárez-Fernández R. Toxicodermias graves: ¿existen las formas combinadas? Actas Dermosifiliogr. 2015; 107(1):23–33. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2015.08.006>.
3. Aguilar Escobar J, Calvi Fernandez R. Toxicodermias. Erupciones cutáneas por fármacos. Gaceta Médica Boliviana .2008;31:68–68.
4. Miguel Fernández V, Ferrando López C, Parrilla López L, Pozuelo García G. Toxicodermia secundaria a furosemida. Medicina de Familia Semergen. 2019;45(Espec Congr 1):680. <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-familia-semergen-40-congresos-41-congreso-nacional-semergen-105-sesion-dermatologia-5662-comunicacion-toxicodermia-secundaria-a-furosemida-66839>
5. Trujillo MC, Vásquez LA. Características clínicas y epidemiológicas de las toxicodermias en pacientes hospitalizados del Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Co-

lombia, 2007-2009. Revista de la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica. 2012; 20:231–6. <https://doi.org/10.29176/2590843X.234>

6. de la Torre C, Suh Oh HJ. Novedades en el diagnóstico de las toxicodermias. Actas Dermosifiliogr. 2013; 104(9):782–788. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2012.11.016>

7. Muciño Mondragón EY, Ortiz Pineda TA, Ocaña Urquiza GG, Vásconez Mora RG. Toxicodermias graves. Síndrome de Dress. Recimundo. 2022; 6(4):214–23. [https://doi.org/10.26820/recimundo/6.\(4\).octubre.2022.214-223](https://doi.org/10.26820/recimundo/6.(4).octubre.2022.214-223).

8. Strom BL, Schinnar R, Apter AJ, Margolis DJ, Lautenbach E, Hennessy S, et al. Absence of Cross-Reactivity between Sulfonamide Antibiotics and Sulfonamide Nonantibiotics. N Engl J Med. 2003; 349(17):1628–35. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa022963>.

9. Khan DA, Knowles SR, Shear NH. Sulfonamide Hypersensitivity: Fact and Fiction. The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice. 2019; 7(7):2116–23. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.05.034>

10. Arroyo Monterroza DA, López García RA, Pinto Camacho LK. Hipersensibilidad al trimetoprim + sulfametoxazol en un paciente con osteomielitis en esquema de desensibilización. Rev. Colomb. Cienc. Quim. Farm. 2022;51(1):89-99. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74182022000100089&lng=en.

11. Ben Fadhel N, Ben Romdhane H, Chaabane A, Belhadj Ali H, Boughattas NA, Aouam K, et al. DRESS syndrome following furosemide administration: An unusual association. Néphrologie & Thérapeutique. 2020;16(7):437–438. doi: 10.1016/j.nephro.2020.08.003

12. James J, Sammour YM, Virata AR, Nordin TA, Dumic I. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) Syndrome Secondary to Furosemide: Case Report and Review of Literature. Am J Case Rep. 2018;19:163–170. doi: 10.12659/ajcr.907464.

13. Kumar A, Devi A, Kumar M. Furosemide-Associated Drug Reaction With Eosinophilia and Systemic Symptoms. Am J Ther. 2022; 29(6):e735–e737. doi: 10.1097/MJT.0000000000001234