

CASO CLÍNICO

Dermatitis de contacto a gentamicina. A propósito de un caso

Contact dermatitis to gentamicin. A propos of a case

Cynthia Melgarejo¹, José Carlos Armario², José Fernández-Vozmediano³

RESUMEN

Los aminoglucósidos poseen un escaso potencial sensibilizante, aunque algunos como la neomicina pueden inducir reacciones de hipersensibilidad y erupciones cutáneas, además de reacciones cruzadas con otros aminoglucósidos. Se presenta el caso de una mujer de 19 años quien recibía tratamiento con una crema de gentamicina, por tener una ulceración en zona centroesternal, y desarrolla lesiones eczematosas a las seis semanas de tratamiento. Se realizaron pruebas epicutáneas con batería estándar y de antibióticos, siendo positiva sólo a gentamicina. La dermatitis de contacto alérgica aislada a gentamicina es un hecho poco frecuente, pero se debe tener en cuenta cuando se observa un enlentecimiento en el proceso de cicatrización de las heridas o la aparición de cuadros eczematosos tras su aplicación. Los factores favorecedores más importantes parecen ser su aplicación sobre superficies ulceradas y el tratamiento prolongado.

Palabras clave: Gentamicina, Dermatitis de contacto alérgica, Antibiótico.

SUMMARY

Aminoglycosides have a low sensitizing potential, although some such as neomycin can induce hypersensitivity reactions and rashes; in addition to cross-reactions to other aminoglycosides. We present the case of a 19-year-old woman, who was being treated with topic gentamicin because of an ulcer in centroesternal area, and developed eczematous lesions at six weeks of treatment. Patch test was done with the standard and antibiotic battery, being only positive to gentamicin. Allergic contact dermatitis to gentamicin alone is of rare occurrence, but it should be considered when there is a slowing in the process of healing or when eczematous lesions developed after its application. The most important enhancing factors seem to be its application on ulcerated surfaces and prolonged treatment.

Key words: Gentamicin, Allergic contact dermatitis, Antibiotic

INTRODUCCION

Los aminoglucósidos constituyen un grupo de antibióticos de gran importancia en el tratamiento de las enfermedades infecciosas, en especial por su actividad frente a las enterobacterias y otros gérmenes Gram negativos, que suelen ser resistentes a otros antibióticos.

El primer producto del que se dispuso fue la estreptomina y se obtuvo como consecuencia de una serie

de investigaciones realizadas sobre sustancias antibacterianas a partir del *Streptomyces griseus*¹. Posteriormente se sintetizaron la neomicina, kanamicina, tobramicina y paromomicina, a partir de diferentes cepas de *Streptomyces*. La gentamicina y la sisomicina se obtuvieron de diferentes especies de actinomiceto del género *Micromonospora*. La gentamicina fue descrita y estudiada por primera vez por Weinstein y col en 1963 y aislada, purificada y caracterizada por Rosselot y col en 1964².

¹ Residente de Dermatología. Hospital Nacional Cayetano Heredia-MINSA. Lima-Perú.

² Médico dermatólogo adjunto de la Unidad de Dermatología Profesional y Alergia Cutánea, Departamento de Dermatología. Hospital Universitario de Puerto Real, Universidad de Cádiz. Servicio de Andaluz de Salud. Puerto Real-España.

³ Médico jefe del Servicio de Dermatología. Hospital Universitario de Puerto Real, Universidad de Cádiz. Servicio de Andaluz de Salud. Puerto Real-España.

Correspondencia: Cynthia Melgarejo a cynthia_melgarejo@yahoo.com, José Fernández-Vozmediano a fdezvozmediano@dermasur.com

La estructura química de los aminoglucósidos está constituida por dos o más aminoazúcares unidos por enlaces glucosídicos a un núcleo de hexosa, que por lo general está en una posición central. La hexosa o aminociclitol es una estreptidina, como ocurre en la estreptomina, o una 2-desoxiestreptamina, como en el resto de aminoglucósidos. La subfamilia de la gentamicina incluye a su vez las gentamicinas C1, C1a y C2, la sisomicina y la netilmicina (derivado 1-N-etil de sisomicina).

Los aminoglucósidos son antibióticos bactericidas de acción rápida. Su mecanismo de acción se basa en una inhibición de la síntesis de proteínas; también producen alteraciones de la membrana citoplásmica con salida de elementos intracelulares, así como alteraciones en el metabolismo y respiración celular.

Los efectos adversos secundarios a su aplicación sistémica incluyen toxicidad acústica, nefrotoxicidad, reacciones de hipersensibilidad, molestias gastrointestinales, síndrome de mala absorción y de forma excepcional discrasias sanguíneas.

En cuanto a su aplicación tópica, los aminoglucósidos poseen un escaso potencial alergénico, aunque la neomicina se incluye en la batería estándar de pruebas epicutáneas por su capacidad de sensibilización, pudiendo inducir reacciones de hipersensibilidad y erupciones cutáneas en el 6-8% de los pacientes. Las personas sensibles a dicho medicamento pueden mostrar reacciones cruzadas cuando entran en contacto con otros aminoglucósidos; así se han reportado reacciones alérgicas al uso de gentamicina tópica, incluso con sensibilización sistémica³⁻⁵.

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de una mujer de 19 años de edad, sin antecedentes personales contributivos al cuadro, sometida a un protocolo de tratamiento por queloides centroesternales consistente en el afeitado de la lesión con láser de CO₂, posterior aplicación de criocirugía sólida con terminal cerrado e infiltraciones de 0.25cc de fosfato disódico de betametasona y acetato de betametasona una vez a la semana. La lesión residual se estaba tratando con una crema de gentamicina dos veces al día.

Tras seis semanas de tratamiento la paciente desarrolló lesiones eritemato-escamosas y muy pruriginosas que afectaban la herida quirúrgica y región adyacente, con retardo en el proceso de cicatrización (**Fotografía 1**), por lo que se decidió aplicar corticoide tópico junto con la gentamicina, sin observar mejoría alguna. Ante la sospecha de una dermatitis de contacto alérgica a gentamicina se procedió a cambiar el medicamento por otro antibiótico (ácido fusídico 2%) y corticoide tópico no asociado. Con esta pauta se consiguió



Fotografía 1. Herida quirúrgica eczematosa con retardo en la cicatrización tras seis semanas de tratamiento con gentamicina tópica.

la desaparición del proceso eritemato-escamoso y la cicatrización de la lesión residual en el plazo de diez días.

Se realizaron pruebas epicutáneas con batería estándar, batería de antibióticos, gentamicina tópica e inyectable y gentamicina asociada a betametasona en crema. Las lecturas se realizaron a las 48 y 96 horas según las normas del Grupo Español Investigación de Dermatitis de Contacto (GEIDC). Se utilizaron alérgenos de Chemotechnique® aplicados en Finn Chamber®.

Los resultados fueron negativos para los alérgenos de la batería estándar y de antibióticos (incluida la neomicina), con excepción de la gentamicina. Las pruebas epicutáneas a gentamicina tópica e inyectable y a gentamicina y betametasona en crema también fueron positivas con una marcada intensidad (+++/+++) (**Fotografía 2**).



Fotografía 2. Prueba de parche epicutáneo con batería de antibióticos positiva a gentamicina.

DISCUSIÓN

Con cierta frecuencia se han comunicado casos de dermatitis de contacto alérgica a gentamicina como consecuencia de una reacción cruzada en pacientes

previamente sensibilizados a neomicina. De hecho en algunos estudios se ha demostrado que el 40% de los pacientes sensibilizados a neomicina presentan reacción cruzada con gentamicina⁶, incluso sin exposición previa a éste último antibiótico, probablemente por presentar similar estructura química.

Por otro lado la sensibilización aislada a gentamicina es mucho menos frecuente. Los primeros casos se describieron en 1973⁷; se trataba de dos pacientes de una serie de 37 casos, un técnico del laboratorio de microbiología que estaba en contacto habitual con sulfato de gentamicina y un paciente con una úlcera en pierna por la que recibía múltiples antibióticos tópicos.

Existen pocos datos sobre la incidencia de dermatitis de contacto alérgica a gentamicina en la literatura, un estudio realizado a lo largo de siete años en un total de 11 962 pacientes la sitúa en 1.4%; en dicho estudio sólo el 20% de casos presentaba una sensibilización aislada a gentamicina sin prueba epicutánea positiva a neomicina⁸. Más recientemente otro estudio, en una población de 7 814, donde se realizó una prueba de parche por sospecha de alergia a gentamicina en el 8% de pacientes, halló una prevalencia de 4.6% en dicho grupo⁴. Heine y col han reportado una prevalencia de hasta 12.5% en niños⁹.

Estudios experimentales en modelos animales mediante test de Beuhler¹⁰, para valorar la capacidad sensibilizante de antimicrobianos tópicos, han demostrado que tanto la gentamicina como el cloranfenicol son agentes sensibilizantes débiles, que sólo producen dermatitis de contacto alérgica en uno de cada diez animales estudiados. En cuanto a los antibióticos tópicos incluidos en el estudio, la neomicina demostró ser el de mayor potencial sensibilizante^{2,4}, mientras que no se produjeron reacciones con kanamicina, cloquinol, polimixina B, bacitracina, tetraciclina, fusidato sódico ni ácido fusídico¹¹.

Por otro lado, la casi totalidad de los casos en los que se ha descrito sensibilización aislada a gentamicina son secundarios a la aplicación tópica sobre superficies ulceradas o desepitelizadas, como ocurrió en nuestra paciente, por lo que es posible que esta circunstancia actúe como factor favorecedor¹²⁻¹⁵. Otros factores que incrementan la

sensibilización a gentamicina serían el uso prolongado del medicamento, sobre todo en pacientes con problemas en la barrera cutánea^{4,9} como aquellos que padecen eczema crónico, heridas post-operatorias o post-trauma, además de pacientes con insuficiencia venosa o úlceras crónicas. El uso de gotas oftálmicas con gentamicina u otros aminoglucósidos también ha sido descrito como causa de sensibilización^{3,13,16}. Se ha reportado una prevalencia de sensibilización a gentamicina de hasta 10% y en pacientes con historia de otitis crónica externa en un 7%.

En todos los casos de sensibilización a la gentamicina se produce una dermatitis de contacto alérgica en forma de lesiones eritemato-escamosas en el lugar de aplicación. También se han descrito casos sistémicos, como el reportado por Paniagua en una mujer de 30 años que 24 horas posterior a la colocación de gentamicina endovenosa desarrolló lesiones eczematosas generalizadas con prueba epicutánea estándar negativa, batería de antibióticos positiva sólo a gentamicina y prick test negativo^{3,17}. Se ha descrito un caso de toxicodermia grave en un paciente sensibilizado a neomicina tras la administración parenteral de gentamicina, quien posteriormente presentó prueba epicutánea positiva a gentamicina^{14,17}.

CONCLUSIONES

La dermatitis de contacto alérgica aislada a gentamicina es un hecho poco frecuente, pero se debe tener en cuenta cuando se observa un entecimiento de la cicatrización de una herida o la aparición de cuadros eczematosos en la periferia de la lesión tras su aplicación. Los factores favorecedores más importantes parecen ser la aplicación de gentamicina sobre superficies ulceradas, así como su uso prolongado. Aunque bastante excepcional, existe la posibilidad de que surjan toxicodermias tras la administración sistémica de gentamicina en pacientes que estén previamente sensibilizados a los aminoglucósidos, por lo que se debe evitar su utilización y buscar otras alternativas terapéuticas en dichos casos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. HARDMAN JG, LIMBIRD LE, MOLINOFF PB, RUDDON RW. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 9na ed. México DF (México): McGraw Int; c1996. Aminoglucósidos; p. 1173-92.
2. SYLVESTER JC. Antimicrobial agents and chemotherapy. American Society for Microbiology, Ann Arbor, Mich; c1964. Isolation, purification and characterization of gentamicin; p. 14-6.
3. PANIAGUA MJ, GARCÍA-ORTEGA P, TELLA R, GAIG P, RICHART C. Systemic contact dermatitis to gentamicin. *Allergy*. 2002;57(11):1086-7.
4. LIPPO J, LAMMINTAUSTA K. Positive patch test reactions to gentamicin show sensitization to aminoglycosides from topical therapies, bone cements, and from systemic medication. *Contact Dermatitis*. 2008;59(5):268-72.
5. GHADIALLY R, RAMSAY CA. Gentamicin: systemic exposure a contact allergen. *J Am Acad Dermatol*. 1988;19(2 Pt 2):428-30.
6. PIRILÄ V, HIRVONEN ML, ROUHUNKOSKI S. The pattern of cross-reactivity to neomycin. Secondary sensitization to gentamicin. *Dermatológica*. 1968;136(5):321-4.
7. BANDMANN HJ, MUTZEK E. Contact allergy to gentamycin sulfate. *Contact Dermatitis Newsletter*. 1973;13:371.
8. GOLLHAUSEN R, ENDERS F, PRZYBILLA B, BURG G, RING J. Trends in allergic contact sensitization. *Contact Dermatitis*. 1988;18(3):147-54.
9. HEINE G, SCHNUCH A, UTER W, WORM M. Frequency of contact allergy in German children and adolescents patch tested between 1995 and 2002: results from the Information Network of Departments of Dermatology and the German Contact Dermatitis Research Group. *Contact Dermatitis*. 2004;51(3):111-7.
10. GOH CL. Contact sensitivity to topical antimicrobials (I). *Epidemiology in Singapore*. *Contact Dermatitis*. 1989;21(1):46-8.
11. GOH CL. Contact sensitivity to topical antimicrobials (II). Sensitizing potentials of some topical antimicrobials. *Contact Dermatitis*. 1989;21(3):166-71.
12. KATSAROU-KATSARI A, ARMENAKA M, KATSENIS K, PAPAGEORGIOU M, KATSAMBAS A, BARELTZIDES A. Contact allergens in patients with leg ulcers. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 1998;11(1):9-12.
13. KATAYAMA I, NISHIOKA K. Systemic contact dermatitis medicamentosa induced by topical eye lotion (sisomicin) in a patient with corneal allograft. *Arch Dermatol*. 1987;123(4):436-7.
14. VAN KETEL WG, BRUYNZEEL DP. Sensitization to gentamicin alone. *Contact Dermatitis*. 1989;20(4):303-4.
15. MERLOB P, METZKER A. Neonatal orbital irritant contact dermatitis caused by gentamicin ointment. *Cutis*. 1996;57(6):429-30.
16. SÁNCHEZ-PÉREZ J, LÓPEZ MP, DE VEGA HARO JM, GARCÍA-DÍEZ A. Allergic contact dermatitis from gentamicin in eyedrops, with cross-reactivity to kanamycin but not neomycin. *Contact Dermatitis*. 2001;44(1):54.
17. GEHRIG KA, WARSHAW EM. Allergic contact dermatitis to topical antibiotics, epidemiology responsible allergens, and management. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58(1):1-21.