

^a Servicio de Neurología, Hospital Universitario de Albacete, Albacete, España

^b Unidad de Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades Metabólicas Congénitas, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, La Coruña, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: CristianAlcahut@gmail.com
(C. Alcahut-Rodríguez).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2018.10.007>
0213-4853/

© 2019 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Ampollas por coma. Una clave para el diagnóstico neurológico



Coma blisters. A key to neurological diagnosis

Sr. Editor:

La expresión «ampollas por coma» (AC) hace referencia a la aparición de lesiones bullosas en pacientes con disminución de consciencia. Fueron descritas en 1812 por Larrey, cirujano del ejército de Napoleón en soldados intoxicados por monóxido de carbono.

Un varón de 53 años, fumador, con hipertensión arterial mal controlada, acudió a urgencias por un cuadro súbito de pérdida de fuerza en los miembros derechos, y deterioro del nivel de consciencia. En la tomografía computerizada, se observó una hemorragia intraparenquimatosa en ganglios basales izquierdos de 57 x 34 mm en el contexto de un episodio hipertensivo. El paciente evolucionó con deterioro progresivo del nivel de consciencia presentando un GCS de 8 puntos, por lo cual requirió intubación orotraqueal y sedación con propofol y fentanilo. Asimismo, inició un cuadro de movimientos anómalos y temblores añadiéndose leveticetam 1000 mg cada 12 h con resolución de los mismos y retirada de este tratamiento tras dos días.

En este contexto, presentó lesiones cutáneas en algunas zonas de presión, como la cara posterior de los brazos (fig. 1A) la zona glútea y la cara externa de los muslos (fig. 1B) y otras en zonas no sometidas a tal, como la región cuadrípital izquierda (fig. 1c). Consistían en ampollas tensas translúcidas de contenido amarillento, algunas de las cuales se desarrollaban sobre placas eritematosas. La biopsia cutánea de una de las lesiones mostró una ampolla subepidérmica con escaso infiltrado inflamatorio (fig. 1D).

Ello permitió el diagnóstico de erupción ampollar por coma (tabla 1).

Las AC se manifiestan como ampollas tensas, desarrolladas sobre piel normal y/o máculas o placas eritematosas, en el contexto de pacientes con pérdida de consciencia. Las ampollas pueden variar en tamaño, alcanzando incluso 4-5 cm; su contenido es habitualmente seroso, raramente hemático. Suelen aparecer 24 h tras la administración de fármacos, y 48-72 h tras el inicio del coma^{1,2}.

Clásicamente se han relacionado con sobredosis de fármacos y drogas depresoras del sistema nervioso central, especialmente los barbitúricos, los antidepresivos tricíclicos, hipnóticos, opiáceos, antipsicóticos o alcohol. Otros escenarios menos frecuentes a destacar son, el envenenamiento o la intoxicación por monóxido de carbono; las afecciones neurológicas como la enfermedad vascular cerebral, el traumatismo craneoencefálico o la encefalitis viral; las alteraciones metabólicas como la hipoglucemia, la cetoacidosis diabética, la hipercalcemia o la encefalopatía hepática. También se han descrito en pacientes con afecciones neurológicas severas que no se encontraban en estado de coma¹⁻⁵.

En la mayoría de los casos, los hallazgos clínicos descritos en el contexto del paciente son suficientes para realizar el diagnóstico. En los casos dudosos, se puede realizar una biopsia cutánea^{1,4} que permite su distinción de otras entidades como las ampollas por fricción o la erupción bullosa medicamentosa. Los principales diagnósticos diferenciales se detallan en la tabla 1.

Inicialmente se pensó que podían estar causadas por un efecto tóxico del fármaco³, con un mecanismo patogénico similar al que ocurre en otras reacciones cutáneas farmacológicas⁶. En favor de esta hipótesis se encuentra el hecho de que estas lesiones suelen aparecer en el contexto de sobredosis de fármacos sedantes, y a que estos se

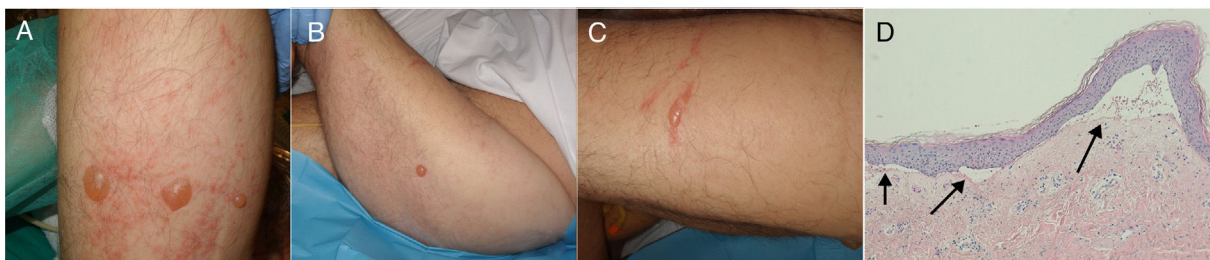


Figura 1 A) Ampollas en cara dorsal del brazo derecho. Nótese el eritema circundante. B) Ampolla aislada sobre piel normal en cara externa del muslo izquierdo. C) Ampolla en cara antero-lateral del muslo izquierdo; D) Biopsia teñida con hematoxilina-eosina (x10). Destaca la separación dermo-epidérmica (flechas negras). Véase el exiguo infiltrado inflamatorio asociado.

Tabla 1 Principales diagnósticos diferenciales a considerar en un paciente en coma con ampollas

Entidad	Ampollas por coma	Ampollas por edema	Ampollas por fricción	Penfigoide	Ampollas fármaco inducidas	Bullous Diabeticorum
Factores predisponentes	Coma y depresores del sistema nervioso central	Edema crónico exacerbado	Fricción repetitiva (más frecuente en los pies por zapatos en personas activas)	> 60 años. Puede ser fármaco-inducido (diuréticos, AINES, IECAs, glicinas, antibióticos, yoduro potásico)	Exposición a fármaco predisponente y temporalidad	Paciente diabético
Clinica	Aparición en zonas de máxima presión en pacientes inconscientes o inmovilizados	Sobre todo en extremidades inferiores. Sin inflamación.	Aparición solo en zonas de fricción reiterada	Ampollas tensas diseminadas e intensamente pruriginosas	<ol style="list-style-type: none"> 1. Erupción fija medicamentosa 2. Síndrome de Stevens-Johnson/Enfermedad de Lyell 3. Pustulosis Aguda Exantemática Generalizada 4. Enfermedades autoinmunes fármaco-inducibles (IgA lineal, Penfigoide, Penfigo vulgar) 5. Pseudoporfiria farmacológica 6. Erupción fototóxica farmacológica 	Localización acral. Frecuentemente asociado a neuropatía diabética

excretan habitualmente por las glándulas sudoríparas, que se evidencian frecuentemente necrosadas en las biopsias⁴. Sin embargo, como hemos mencionado, no todos los casos reportados son fármaco-inducidos¹⁻⁵. Parece claro que la presión, fricción e hipoxia local están también implicados, pues la mayoría de las lesiones se desarrollan sobre lugares de presión, y en ellas se observa daño vascular sin infiltrado inflamatorio considerable asociado^{1,2,4}. Sin embargo, en casos como el que aquí hemos comunicado, algunas lesiones se desarrollaron sobre sitios de mínima presión.

La inmunofluorescencia directa es habitualmente negativa, no obstante, en algunos de los casos pretéritos se han observado depósitos de inmunoglobulinas y complemento tanto en la pared de los vasos dérmicos como en los queratinocitos. Empero, estos hallazgos no se consideran como un mecanismo patogénico inmunomediado sino inespecíficos^{1,4}. En nuestro caso, tanto la inmunofluorescencia directa, como la indirecta frente a anticuerpos contra la sustancia intercelular epidérmica y la membrana basal epidérmica, fueron negativos.

Por tanto, la causalidad en nuestro paciente es atribuible tanto al estado de coma secundario a un accidente vascular cerebral como al tratamiento, bien por los fármacos depresores del sistema nervioso central (propofol y fentanilo), bien al tratamiento con antiepilépticos (levetiracetam) pese a su escasa duración (2 días), o quizás a una combinación de dichos factores. Desafortunadamente, no existen pruebas definitivas para probar la implicación aislada de uno u otro precipitante.

Las AC habitualmente se resuelven espontáneamente tras 1-2 semanas, en ocasiones con descamación residual. En nuestro paciente, las lesiones se resolvieron a las 2 semanas, con la aparición de alguna nueva lesión aislada hasta la reversión de su estado de coma. Como tratamiento y prevención, los cambios posturales pueden ser de utilidad².

En conclusión, las ampollas por coma constituyen una entidad de diagnóstico eminentemente clínico, que puede estar asociado a condiciones neurológicas subyacentes.

Financiación

Los autores declaran que no han recibido financiación alguna para la elaboración de este artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses para este trabajo.

Bibliografía

1. Mascaró JM Jr. Other vesiculobullous diseases. En: Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L, editores. *Dermatology 2-Volume set: Expert consult premium edition-enhanced online features and print*. 4. rd ed. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2017. p. 554–60.
2. Vazquez-Osorio I, Gonzalvo-Rodriguez P, Rodriguez-Diaz E. Coma blisters after an overdose of central nervous system depressants. *Actas Dermosifiliogr*. 2016;108:81–3.
3. Piede J, Wallace E. Coma bullae: Associations beyond medications. *Mayo Clin Proc*. 2011;86:e5.
4. Sánchez-Yus E, Requena L, Simón P, Hospital M. Histopathology of cutaneous changes in drug-induced coma. *Am J Dermatopathol*. 1993;15:208–16.
5. Arndt KA, Mihn MC, Parrish JA. Bullae. A cutaneous sign of a variety of neurologic diseases. *J Invest Dermatol*. 1973;60:312–20.
6. Miller KK, Gorcey L, McLellan BN. Chemotherapy-induced hand-foot syndrome and nail changes: A review of clinical presentation, etiology, pathogenesis, and management. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71:787–94.

I. Torres-Navarro^{a,*}, C. Pujol-Marco^a, J. Roca-Ginés^a y R. Botella-Estrada^{a,b}

^a Servicio de Dermatología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España

^b Departamento de Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad de Valencia, Valencia, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ignaciotorresnavarro@gmail.com (I. Torres-Navarro).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2018.11.005>
0213-4853/

© 2019 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).