

# Necrólisis epidérmica tóxica inducida por fármacos. Caso clínico.

Toxic epidermal necrolysis induced by drugs. Case report.

Luz Abarca Coloma <sup>1</sup>, Carlos Mawyin Muñoz <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Médico Internista del Servicio de Emergencia Hospital Regional Dr. Teodoro Maldonado Carbo, Guayaquil, Ecuador.

<sup>2</sup> Clínico Intensivista del Servicio de Emergencia Hospital Regional Dr. Teodoro Maldonado Carbo, Guayaquil, Ecuador.

## RESUMEN

La necrólisis epidérmica tóxica es una enfermedad cutáneo-mucosa sistémica muy grave e infrecuente. Entre sus principales agentes causales se mencionan diversos fármacos administrados individualmente o en conjunto. Presentamos el caso de una paciente de 45 años que desarrolló un episodio de necrólisis epidérmica tóxica después de 2 semanas de haber recibido tratamiento con diclofenaco y cefalexina, presentando erosiones y costras hemorrágicas en labios, mucosa ocular, nasal y genital, lesiones ampollas en cara, tórax, extremidades superiores, con signo de Nikolsky positivo, compromiso del 60% de superficie corporal y alza térmica de 39° C. La paciente fue internada en el área de aislamiento de la unidad de vigilancia crítica de emergencia. Al ingreso presentó desequilibrio hidroelectrolítico e insuficiencia renal aguda tipo pre-renal, con urea 148 mg/dL y creatinina 3 mg/dL. Recibió además de cuidados generales, tratamiento con 10 sesiones de plasmaféresis con buena evolución y alta el día 25 de su ingreso.

**Palabras clave:** Necrólisis epidérmica tóxica; Síndrome de Stevens-Johnson; Plasmaféresis

## ABSTRACT

Toxic epidermal necrolysis is infrequent, yet extremely serious systemic mucocutaneous disease. Among its main causative agents are several drugs administered individually or together. We present the case of a 45 year-old patient who developed an episode of toxic epidermal necrolysis after two weeks of being treated with diclofenac and cephalexin, consisting of erosions and hemorrhagic crusts on lips, ocular, oropharyngeal, and genital mucosa, bullous lesions on the face, chest, back, and upper extremities with positive Nikolsky's sign affecting 60% of the body surface area accompanied by fever up to 39 °C. The patient was admitted to the isolation area of the Critical Care Unit in the hospital emergency room. At the moment of her admission, she presented an electrolyte imbalance and acute renal failure pre-renal type, urea 148 mg/dL, and creatinine 3 mg/dL. In addition to general care treatment, she received 10 plasmapheresis sessions with good outcome and discharged the 25th day of her admission.

**Keywords:** Toxic Epidermal Necrolysis; Stevens-Johnson Syndrome; Plasmapheresis

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de Steven-Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET) se consideran síndromes bullosos en los que se necrosan queratinocitos como resultado de la separación de la capa subepidérmica y son causadas usualmente por infecciones o medicamentos <sup>(1-3)</sup>.

Según el porcentaje de área corporal comprometida se clasifican en Síndrome de Stevens-Johnson cuando compromete menos del 10% de la superficie corporal; superposición de síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica cuando compromete de 10% a 30%; y, necrólisis epidérmica tóxica cuando existe un desprendimiento epidérmico de más de 30% de amplias zonas epidérmicas con el trauma mínimo que dejan erosiones exudativas dolorosas <sup>(1)</sup>.

El diagnóstico se hace por las manifestaciones clínicas y los exámenes de laboratorio son inespecíficos. En casos dudosos se confirma con un estudio histopatológico, en el que se observa en forma temprana necrosis individual de los queratinocitos en la epidermis.

Recibido 08/12/11; Revisado 10/12/11; Aceptado 13/12/11

<sup>1</sup> Correspondencia: Dra. Luz Abarca Coloma.

Conflicto de intereses: ninguno declarado.

Servicio de Emergencia, Hospital Regional Dr. Teodoro Maldonado Carbo - IESS, Guayaquil, Ecuador.

Tel.: (593-4) 6024284 - (593-8) 9098655

Correo electrónico: luzclaraabarca@gmail.com

© 2011 Revista MedPre.

La suspensión de los medicamentos sospechosos es prioritaria cuando en el curso de una reacción cutánea aparecen vesículas o erosiones<sup>(1,4-6)</sup> así como el tratamiento de las infecciones precipitantes.

No existe ningún tratamiento específico de eficacia demostrada que altere su aparición o curso. El uso de corticoides es controvertido. Se ha empleado inmunoglobulina humana, ciclofosfamida, anticuerpos monoclonales, anticitocinas, metotrexato, ciclosporina A, pentoxifilina<sup>(7,8)</sup> y plasmaféresis pero aún no se disponen de estudios concluyentes<sup>(6,7,9,10)</sup>.

La supervivencia de pacientes con NET ha aumentado considerablemente en los últimos años, principalmente en niños, pero las secuelas a largo plazo siguen siendo frecuentes.

### CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 45 años de edad, antecedente de hipertensión arterial, que 2 semanas antes presenta fiebre, disuria y dolor lumbar recibiendo tratamiento con diclofenaco y cefalexina, presentando lesiones en la mucosa ocular (queratitis y fotofobia), nasal, orofaríngea (anorexia, desnutrición y deshidratación) consistente en erosiones y costras hemorrágicas en labios (Fotos 1-2), y la genital (vulvovaginitis, disuria y retención urinaria), con lesiones ampollosas dolorosas en cara, tórax anterior, tórax posterior, extremidades superiores, con signo de Nikolsky positivo, con compromiso del 60% de superficie corporal y alza térmica de 39° C, es admitida en el área de aislamiento de la unidad de vigilancia crítica de emergencia previo consentimiento informado (Tabla 1).



**Foto 1. Afectación de la mucosa oral, nasal y ocular.**  
Fuente: Dra. Luz Abarca Coloma.



**Foto 2. Afectación de tórax anterior.** Presencia de máculas eritematosas irregulares extensas, lesiones bullosas con signo de Nikolsky.

Fuente: Dra. Luz Abarca Coloma.

**Tabla 1. Características Clínicas.**

Características Clínicas	CASO
Edad	45 años
Fármaco	Diclofenaco
Superficie corporal afectada (%)	60%
Cara	si
Extremidades	si
Tronco	si
Dorso	si
Mucosa bucofaríngea	si
Mucosa anal	no
Mucosa vaginal	si
Mucosa genital	si
Estancia en UVC	25 días
Corticoterapia	no

Fuente: Dra. Luz Abarca Coloma.

Los exámenes de laboratorio son inespecíficos. Inicialmente el día del ingreso presentó deshidratación severa, alteraciones en el equilibrio de líquidos y electrolitos, urea de 148 mg/dL, creatinina de 3 mg/dL y leucopenia (Tabla 2). Se coloca vía central y catéter vascular. Las medidas generales y de apoyo se muestran en la Tabla 3.

**Tabla 2. Exámenes de Laboratorio.**

Examen	13/sept	15/sept	7/oct	21/oct	5/dic
Glucosa (mg/dL)	150	119	85	83	90
Urea (mg/dL)	148	173	85	60	41
Creatinina (mg/dL)	3	2,61	2	1,4	1,6
Na <sup>+</sup> (mEq/L)	146	151	145	135	139
K <sup>+</sup> (mEq/L)	4,6	4,9	4,5	4	4,1
Cloro <sup>-</sup> (mEq/L)	118	125	112	110	106
TGO (UI/L)	16	13	12	13	13
TGP (UI/L)	27	30	32	34	30
Leucocitos (mm <sup>3</sup> )	3610	7100	8500	9950	5480
Hematocrito (%)	35	37	28	27	27
Hemoglobina (g/dL)	11	11	9	9	9
Albumina (g/dL)	4,2	3,8	3,3	3,5	4,2
Globulinas (g/dL)	3,8	3,03	3	3	3,8

Fuente: Dra. Luz Abarca Coloma.

**Tabla 3. Medidas generales y de apoyo.**

Medidas Generales	Tratamiento de apoyo
Aislamiento	Tobramicina ungüento en párpados cada 4 horas.
Monitorización	Mupirocina periorificial en mucosas nasal, oral y vaginal
Control de signos vitales.	Fórmula de nutrición enteral cada 8 horas.
Agua libre cada 6 horas.	Dieta licuada.
Baño diario.	Hidratación.
Lubricante ocular cada 2 horas.	Protector gástrico.
Cambios posturales cada 2 horas.	Analgesia.
Medición de presión venosa central cada 8 horas.	Antibióticos, inicialmente claritromicina, luego moxifloxacina, vancomicina.
Hemoglucotest cada 8 horas.	Cuidados de piel y mucosas, lavados con sueros salinos y cobertura con hidrocolooides.

Fuente: Dra. Luz Abarca Coloma.

La biopsia de piel indicó epidermis con sectores de hiperqueratosis, ligera acantosis y pigmentación melánica de la basal. Hay sectores que muestran ampollas subepidérmicas, algunos núcleos picnóticos con escaso citoplasma, áreas de erosión y de hemorragia. En la dermis, especialmente papilar, hay infiltrado inflamatorio de linfocitos mononucleares distribuidos sobre todo a nivel de los capilares sanguíneos. Se estableció el diagnóstico consistente con necrólisis epidérmica tóxica.

A las 48 horas se inicia plasmaféresis recibiendo 10 sesiones (Foto 3) con mejoría clínica y alta el 7 de octubre a los 25 días de su ingreso. En la tabla 2 se observa que persiste alteración en la función renal presentando urea de 85 mg/dL y creatinina de 2 mg/dL.



**Foto 3. Plasmaféresis.**

Fuente: Dra. Luz Abarca Coloma.

En controles posteriores por consulta externa, en exámenes de laboratorio del 21 de octubre y 5 de diciembre se observa el restablecimiento de la función renal y la presencia de sinequias palpebrales como secuela (Foto 4).



**Foto 4.** Sinequias palpebrales.

**Fuente:** Dra. Luz Abarca Coloma.

## DISCUSIÓN

El SSJ y la NET son reacciones idiosincrásicas, infrecuentes que afectan a pacientes de cualquier edad y raza que consuman medicamentos. La NET tiene una incidencia anual de 0,4 a 1,2 casos por 1 millón y predomina en mujeres con una relación de 1,5:1. La mortalidad depende principalmente del área de superficie corporal comprometida y de la edad de los pacientes, y se calcula que es de 25% a 50%<sup>(5)</sup>. En este caso, la paciente presentó necrólisis epidérmica tóxica secundaria al uso de AINE (diclofenaco) con síntomas a los 14 días después de la toma del medicamento, siendo frecuente en la mayoría de los pacientes presentar síntomas pasados 7-21 días del inicio del fármaco<sup>(6,8)</sup>. La paciente ingresó a la Unidad de Vigilancia Crítica de Emergencia donde recibió tratamiento con medidas generales y de apoyo.

La paciente se considera críticamente enferma por presentar múltiples complicaciones secundarias a la pérdida masiva de líquidos en forma transepidermica (hasta 3-4 litros diarios en adultos con compromiso de 50% de la superficie corporal), con alteraciones electrolíticas, renales y metabólicas secundarias, así como infecciones bacterianas de la piel, con un alto riesgo de sepsis y falla orgánica multisistémica.

El mecanismo de daño tisular no se conoce con precisión, la información al respecto sugiere que está

determinado por una reacción inmune citotóxica contra los queratinocitos que expresan antígenos de herpes virus simple o bien de los diversos medicamentos, los que podrían actuar como haptenos, provocar antigenicidad en los queratinocitos y generar la reacción que da como resultado apoptosis de estos queratinocitos por efecto de los linfocitos CD8 intraepiteliales. Tal forma de necrosis inicialmente aislada se hace más amplia conforme avanza la enfermedad; es lógicamente mucho mayor en las formas clínicas de NET<sup>(1)</sup>.

Entre los diagnósticos diferenciales deben considerarse otras enfermedades ampollasas, como el eritema multiforme ampolloso, la dermatosis lineal por IgA, el pénfigo paraneoplásico, el penfigoide ampolloso, el síndrome estafilocócico de piel escaldada, y otras, como la enfermedad aguda injerto contra huésped, la pustulosis aguda exantemática generalizada y la enfermedad de Kawasaki<sup>(2,4,11)</sup>.

Se han identificado más de 220 medicamentos asociados con el SSJ y la NET. Los más frecuentes son los anticonvulsivos aromáticos en un 35,1%, (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital y lamotrigina) que presentan reacciones cruzadas entre sí<sup>(12-14)</sup>. Diferentes grupos de antibióticos en un 33,5%, para los cuales no existe riesgo de reacciones cruzadas, excepto con diferentes tipos de beta-lactámicos. Las sulfas, con las cuales no existe riesgo de reacción cruzada con otros medicamentos derivados de ellas, como los hipoglucemiantes de tipo sulfonilurea, la furosemida y los inhibidores de la ciclooxigenasa 2 (COX-2). Los antiinflamatorios no esteroideos de tipo oxamic en un 24,6%, como el meloxicam y el piroxicam<sup>(1,4,5,11)</sup>.

En la paciente el medicamento causal ya había sido suspendido, no recibió tratamiento con esteroides por ser controvertido, varios autores han demostrado que el uso de esteroides puede ser efectivo durante la fase eritrodérmica inicial usándolos por pocos días y a dosis inicial de 1-2 mg/kg<sup>(8,15,16)</sup>, seguida de dos dosis más bajas para disminuir el proceso inflamatorio<sup>(5,6)</sup>; en este caso la paciente ya presentaba el 60% de afectación.

Al tratarse de una reacción inmunológica, se ha reportado el uso de inmunoglobulina humana intravenosa a 0,5 - 1 g/kg/día con resultados favorables por sus efectos inmunomoduladores<sup>(5,10,17)</sup>. Su mecanismo de acción consiste en competir con la proteína ligando FasL por los receptores de la vía del Fas evitando la activación de la

apoptosis. Su uso también es controvertido debido a que la vía del Fas no es la única vía de apoptosis activada en los pacientes con SSJ o NET; en este caso no se utilizó por no contar el Hospital con este tratamiento <sup>(6,8,16)</sup>.

La realización de plasmaféresis podría teóricamente mejorar la NET al acelerar la eliminación del fármaco nocivo, dificultar las reacciones inmunológicas, y disminuir los niveles de citocinas inflamatorias. En la literatura se encuentran descripciones de más de 25 casos tratados con plasmaféresis, afirmándose que produce un efecto beneficioso; no hay estudios concluyentes, pero en manos expertas puede ser un método eficaz y seguro para remover anticuerpos y metabolitos tóxicos <sup>(1,5,8)</sup>. En este caso se realizaron 10 sesiones de plasmaféresis con mejoría clínica y alta el día 25 de su ingreso a la unidad continuando en controles por consulta externa.

El proceso de reepitelización frecuentemente se inicia en tres semanas y tarda hasta dos meses en áreas de presión o en pliegues macerados, así como en las mucosas. Se presentan secuelas hasta en 35% de los pacientes con NET tales como cambios pigmentarios, nevus eruptivo, cicatrización aberrante, anoniquia, alopecia cicatrizal, lengua geográfica, fimosis, estenosis vaginal, anal, uretral y esofágica. Las secuelas oculares son las más comunes encontrándose sinequias oculares, ausencia de mucina en las lagrimas, pérdida de pestañas, metaplasia escamosa, fotofobia, úlceras corneales, opacidades de córnea y ceguera, entre otras. Como complicación la paciente presentó principalmente sinequias palpebrales.

Con respecto al score para predecir la mortalidad según la escala SCORTEN para NET, en el caso de nuestra paciente se cumplieron con los criterios: edad mayor de 40 años, taquicardia, desprendimiento epidérmico mayor del 10% y uremia superior a 60 mg/dl, con 4 puntos equivalentes a una mortalidad esperable del 50% <sup>(10,18)</sup>.

## CONCLUSIONES

El SSJ, de sobreposición SSJ-NET y la NET son afecciones poco frecuentes, causadas en la mayor parte de las ocasiones por la ingestión de medicamentos. Debido a la posibilidad de la presentación de insuficiencia cutánea aguda, son dermatosis potencialmente mortales, en especial la NET.

El tratamiento es todavía un tema controvertido debido a que la baja incidencia de los síndromes no ha permitido realizar ensayos clínicos con asignación al azar y con grupos placebo, de manera que la información de la cual se dispone proviene de ensayos clínicos no controlados o comparados con estudios históricos, o bien reportes o series de casos. En el presente caso el tratamiento que se utilizó fue la plasmaféresis, además de suspender el fármaco posiblemente causal, la reposición de líquidos, electrolitos, el equilibrio nutricional, los aseos quirúrgicos, el control del dolor, de los procesos infecciosos agregados y el apoyo de los servicios de medicina interna, oftalmología, dermatología y los cuidados de enfermería, indispensables para que estos enfermos logren la recuperación que todos buscamos.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. García-Doval I, Roujeau JC, Cruces-Prado MJ. Necrólisis epidérmica tóxica y Síndrome de Stevens-Johnson: clasificación y actualización terapéutica. *Actas Dermosifiliogr.* 2000;91:541-51.
2. Andresen M, Boghero Y, Molgó M, Dougnac A, Díaz O. Necrolisis epidérmica tóxica. Terapia en UCI con inmunoglobulinas intravenosas en un caso. *Rev Méd Chile.* 2000;128(12):1343-8.
3. Soto-Cáceres V, Rodríguez B. Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica por profilaxis con TARGA en el Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo, Lambayeque, Perú. *Act Méd. Per.* 2007;24(1):27-30.
4. Melloni L, Padron A, Larrazabal L, Sony B. Necrolisis epidérmica tóxica inducida por fármacos. Caso clínico. *Cir Plast Iberolatinoam.* 2008;34(4):305-12.
5. Hernández C, Restrepo R, Mejía M. Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. *Rev Asoc Colomb Dermatol.* 2011;19:67-75.
6. Crosi A, Borges-González S, Esteves-Carrizo F. Reacciones adversas medicamentosas graves: síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica. *Rev Med Uruguay.* 2004;20: 172-77.
7. García D, García Patos V, Castells A. Síndrome de Stevens-Johnson/necrolisis epidérmica tóxica. *Piel.* 2001 Nov;16(9):444-57.
8. Staneloni M, Maffione L, Greco A, Longarini V, Santucci C, Hermilla V, et al. Reacción Cutánea Severa a Drogas: Síndrome de Stevens-Johnson y Necrólisis Epidérmica Tóxica. *Acta Farm. Bonaerense.* 2004;23(4):546-9.

9. Majumdar S, Mockenhaupt M, Roujeau J-C, Townshend A. Intervenciones para la necrólisis epidérmica tóxica (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
10. Cabañas R. Necrólisis epidérmica tóxica: protocolo de actuación. JANO. 2009 May;1.738:21-4.
11. Aguilar-Huerta E, Alonso-Pacheco M, Zambrano-Zambrano B. Necrólisis epidérmica tóxica. Síndrome de Lyell. Semergen;24(8):660-1.
12. Pérez-Hortet C, García-Almagro D, Urrutia S, Schöendorff C, López-Barrantes O. Dos casos de necrólisis epidérmica tóxica localizada asociada a radioterapia. Actas Dermosifiliogr. 2003;94(7):475-8.
13. Gatti F, Rodriguez C, Cha M, Barquin M, Necrolisis epidérmica toxica inducida por lamotrigina, tratamiento con inmunoglobulina intravenosa. Med Cutan Iber Lat Am. 2003;31(3):182-6.
14. Andreoli M, Tellez M, Guglielmone A, Velázquez C, Dilsizian V. Progresión a necrólisis epidérmica tóxica por uso de lamotrigina: A propósito de un caso. Rev Argent Dermatol. 2008;89(3):188-92.
15. Gutiérrez-Salgado J, Argüelles J, González M, Gutiérrez Y. Necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell). Cir Plást. 2005;15(3):158-62.
16. Luna P, Zuazaga M, Chede C, Entin E, Larralde M. Necrólisis epidérmica tóxica postratamiento con oseltamivir. Presentación de un paciente. Arch Argent Pediatr, 2010;108(3):e76-e78.
17. Guzmán-Peña O, Gómez I, Guzmán-Luizaga O. Necrólisis Epidérmica Tóxica Síndrome de Lyell-Stevens Johnson. Gac Med Bol. 2005;28(1):40-6.
18. Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocchi M, Roujeau JC, Revuz J, Wolkenstein P, et al. SCORTEN: a severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. J Invest Dermatol. 2000 Aug;115(2):149-53.

