

Necrolísis Epidérmica Tóxica. Presentación de dos casos

Toxic Epidermal Necrolysis. Report the two cases.

Dr. Jorge Luis Vázquez Cedeño¹, Dra. Daylien Caro Días², Dra. Mabel Brito Bartumeu³, Dra. Laura Vázquez Brito⁴

¹ *Especialista de Segundo Grado en Medicina Interna. Especialista de Segundo Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Master en Urgencias Médicas. Profesor Auxiliar. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2667-1908>*

² *Especialista de Primer Grado en Medicina Intensiva y Emergencias.*

³ *Especialista de Segundo Grado en Pediatría. Master en Atención Integral al niño. Diplomada en Cuidados Intensivos Pediátricos. Profesora Auxiliar.*

⁴ *Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Profesora instructora*

RESUMEN

La necrolísis epidérmica tóxica es un síndrome agudo poco común que pone en riesgo la vida de los pacientes. Está inducido por una variedad de causas, siendo los medicamentos los que la producen con mayor frecuencia. Aún cuando su incidencia es baja se reporta una alta mortalidad. Es más frecuente en mujeres. Se presentan dos casos de pacientes ambas del sexo femenino que desarrollaron necrolísis epidérmica tóxica. La primera con síntomas que comenzaron después de medicarse con paracetamol, desarrollando una clínica sobreaguda que le causó la muerte. La segunda presentó la clínica luego de ingerir fenobarbital, desarrollando un cuadro grave, pero en grado menor al primer caso, las lesiones fueron menos extensas a nivel de la piel y con menos complicaciones. Las enfermas presentaron diferentes grados de severidad de la necrolísis epidérmica tóxica lo que muestra la diferencia en la forma de presentación.

Palabras clave: necrolísis epidérmica tóxica, efectos colaterales y reacciones adversas relacionados con medicamentos, síndrome de Lyell

SUMMARY

Toxic epidermal necrolysis is an uncommon acute syndrome that puts patients' lives at risk. It is induced by a variety of causes, being the medicines those that produce it with higher frequency. Even when its incidence is low, high mortality is reported. It's more common in women. Two cases of both female patients who developed toxic epidermal necrolysis are presented. The first one with symptoms that began after taking acetaminophen, developing an overactive clinic that caused her death. The second presented the clinic after ingesting phenobarbital, developing a severe condition, but to a lesser degree in the first case, the lesions were less extensive at the level of the skin and with fewer complications. The patients presented different degrees of severity of the TEN, which shows the difference in the form of presentation.

Keywords: toxic epidermal necrolysis, drug-related side effects and adverse reactions, Lyell syndrome

INTRODUCCIÓN

La Necrolísis epidérmica tóxica (NET) es una erupción medicamentosa cutánea ampollar, tan grave que en su forma más aguda las lesiones a nivel de la piel semejan al estado de una quemadura extensa o gran quemado. Los primeros casos fueron descritos por Lyell en 1956 quien presentó cuatro casos y los describe como necrolísis epidérmica tóxica, denominación que ha prevalecido en el tiempo hasta la actualidad.¹⁻³

Su etiología es muy variada, siendo las reacciones a fármacos la causa más común, sin embargo, se ha relacionado con infecciones virales, bacterianas, fúngicas y neoplásicas. Reportes de diferentes trabajos informan de casi un centenar de medicamentos relacionados con la NET, entre los más comunes están la fenitoína, lamotrigina, ácido valproico, amoxicilina, quinolonas, sulfametoxazol, sulfadoxina, griseofulvina, corticosteroides, analgésicos, antiinflamatorios no esteroideos, y muchas otras drogas que se han reportado como casos únicos.³⁻⁵

Este cuadro clínico constituye un síndrome agudo poco común, pero su importancia radica en que pone en riesgo la vida del enfermo. Su mortalidad se considera alta, en rangos que oscilan entre un 20.0 a 60.0 %, En la actualidad se emplea la escala de *Severity-of-illness Score for Toxic Epidermal Necrolysis* (SCORTEN) la cual se ha propuesto con la finalidad de establecer gravedad y pronóstico.²⁻⁴ Está fundamentalmente inducida por medicamentos, aunque se reportan otros factores que actúan como gatillos disparadores de esta afección y su frecuencia es mayor en mujeres que en hombres en una proporción de 1.7 a 1.^{6,7}

La incidencia de la NET es baja, se estima a nivel mundial entre 0.4 y 1.2 casos por millón de habitantes, pero como es una enfermedad muchas veces mortal ha sido objeto de atención de muchos investigadores. En pacientes con VIH la incidencia es mayor, pues se ha identificado que para quienes reciben sulfonamidas es de 8.4 por cada 100 mil exposiciones, mientras que una persona sin VIH es de 2.6 por 100 mil exposiciones.²⁻⁵

El diagnóstico de la necrólisis epidérmica tóxica se realiza por el cuadro clínico (que es característico), la determinación de un fármaco como responsable del cuadro u otra posible causa, además de los complementarios de rutina. El estudio histológico tiene un papel principal.^{5, 6}

El diagnóstico diferencial se debe realizar con otras enfermedades que se acompañen de lesiones cutáneas similares, entre las que destacan: eritema multiforme, pénfigo vulgar, pénfigo agudo febril, dermatitis herpetiforme de Duhring-Brock, epidermólisis bulosa hereditaria o pénfigo traumático, dermatitis exfoliativa de Ritter, síndrome de stevens-johnson, acrodermatitis enteropática, bulas penfigoides crónicas en el niño y *Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms* (DRESS), en ocasiones y de manera rara se puede observar asociado a afecciones como los linfomas.²⁻⁴

Se decide realizar la presentación de estos casos con diagnóstico de NET, al tratarse de una entidad poco frecuente pero grave, con una elevada mortalidad en la cual la sospecha clínica es fundamental para su diagnóstico precoz. Además, este trabajo permitirá ampliar los conocimientos sobre la misma con el ánimo de poder obtener resultados favorables en su manejo y evolución para lo que se exponen dos casos con necrólisis epidérmica tóxica.

Presentación del caso No. 1

Paciente femenina de 35 años de edad, con historia de salud, acude al Departamento de Urgencias del hospital "Héroes del Baire" en Nueva Gerona, Isla de la Juventud, Cuba. A la anamnesis refiere que cinco días antes de su ingreso había presentado cuadro febril no específico, para lo cual se automedica con Paracetamol 500 mg, único fármaco que refiere la paciente haber consumido. Es ingresada en el servicio de Medicina Interna con diagnóstico de intoxicación aguda, sin definir la causa. Un día después al ser evaluada por el servicio de Medicina Intensiva, se observa una paciente con toma del estado general y lesiones eritematosas localizadas en cara, tronco (mayor número de lesiones) y extremidades.

Las lesiones fueron más extensas en su inicio a nivel de los miembros superiores (Imagen No. 1), con extensión al paso de las horas a los inferiores (obsérvese los pliegues de la epidermis a nivel del tronco). En este mismo orden de presentación de las lesiones, se inició una pérdida masiva de la epidermis, recordaba a un gran quemado (Imágenes No. 2 y No. 3), las que de forma rápida y en corto periodo de tiempo se generalizan. Evolutivamente aparecen lesiones en cara y la mucosa oral (Imagen No. 4). Las lesiones se extienden por más del 70.0 % de la superficie cutánea. Se realizaron cuidados semejantes a un paciente con quemaduras con curas bajo anestesia.

Se detecta en los complementarios Hb 140 g/L. leucocitos $18 \times 10^9/L$. Creatinina 250 $\mu\text{mol/L}$, Urea 13 mmol/l , glicemia 10 mmol/l . Acidosis metabólica con Ph: 7.28 EB -10 SB en 15. Desde el ingreso se inició tratamiento con medidas generales y cuidados de la piel (como un gran quemado). A su llegada con los siguientes parámetros: Frecuencia cardiaca 125 lpm, FR 30 por minuto, TA: 110/70. Escala de SCORTEN en 4 puntos, lo que traduce un 58.5% de mortalidad.

Se administró metilprednisolona en pulsos de 1 gr endovenoso y se asoció al tratamiento intaglobin (IgG) a razón de 400 mg/kg día por vía endovenosa. Posteriormente el estado de la paciente se agrava, presentando fallo renal agudo y dificultad respiratoria. Ante esta situación clínica fue necesario colocarla en un respirador artificial ante el desarrollo de insuficiencia respiratoria aguda y síndrome de dificultad respiratoria del adulto. El estado hemodinámico se deteriora, requiriendo dosis altas de aminas apoyándose con norepinefrina, sin respuesta efectiva aun a dosis altas. La enferma fallece en Disfunción Múltiple de Órganos (DMO) a las 72 horas de su ingreso en la unidad de cuidados intensivos.

Imagen No. 1. Lesiones extensas a nivel de tronco y miembros superiores



Fuente: foto tomada por los autores

Imagen No. 2. Pérdida de la epidermis en tronco y miembros superiores



Fuente: foto tomada por los autores

Imagen No. 3. Extensión de las lesiones a toda la piel, con diferentes grados de afección. Desprendimiento buloso de la epidermis



Fuente: foto tomada por los autores

Imagen No. 4. Afectación de la mucosa oral con úlceras y la cara, con signo de Nikolsky



Fuente: foto tomada por los autores

Presentación del caso No. 2

Paciente femenina de 23 años de edad con antecedentes de salud que acude a Sala de Urgencias del Hospital "Puerto Lempira" en Honduras, con cuadro de fiebre de 39 grados centígrados, que se había iniciado desde tres días antes. Al momento de su ingreso presentaba lesiones ulceradas de la mucosa oral, marcado edema periorbitario y facial (Imagen No. 5) con malestar general, astenia, anorexia. Además, lesiones pruriginosas y eritematosas con pérdida de la epidermis de gran parte de la piel de la región del tórax (Imagen No. 6), antebrazos y muslos (Imágenes No. 7 y No. 8). Al interrogatorio la paciente refiere que se encontraba realizando desde hacia un mes tratamiento con fenobarbital en dosis de 400 mg diarios por crisis de epilepsia como único fármaco.

Se le realizan exámenes los cuales arrojan marcada leucocitosis con leucos totales en $22000 \times \text{mm}^3$ a predominio de polimorfonucleares, un Hto de 0.22 vol%. Se decide ingresar en Sala de Medicina y se inicia tratamiento con líquidos, antihistamínicos, esteroides (hidrocortisona 100 mg cada 6 horas) y antibióticos (ceftriaxona 2 gramos en 24 horas vía endovenosa). Estando ingresada alrededor del 4to. día luego de haberse controlado el cuadro febril en la paciente, reaparece la fiebre que se acompañó de incremento del trabajo ventilatorio, sin crepitantes a la auscultación, con mayor toma del estado general y edemas

en miembros inferiores que dejaba fácil godet. Se realiza determinación de creatinina que se detecta en 176 ummol/l, lo cual se interpreta como una insuficiencia renal aguda, teniendo en cuenta lo anterior se decide cambiar el tratamiento antibiótico ahora con piperacilina/tazobactam a 2.5 gr cada 8 horas y oxacillín 1gr cada 8 horas por la severidad de las lesiones en piel y la posibilidad de la sobreinfección, así como velar por el funcionamiento renal. Se suspende el uso del esteroide dado que la evolución de la paciente no era adecuada y no se utiliza tratamiento inmunosupresor tales como inmunoglobulina G intravenosa, ciclosporina o ciclofosfamida, ya que no se disponía de ninguno de estos fármacos. Escala de SCORTEN en 3 puntos con un riesgo de mortalidad en 35.8%. Se mantienen las medidas de asepsia de la piel con lavado con clorexhidina y aplicación de vaselina, luego de esto la fiebre comienza a ceder, la paciente se muestra con mejor estado general pero no se concluye la evolución de la misma dado que la familia exige el alta y se la llevan de regreso al hogar.

Imagen No. 5. Edema facial y periorbitario con pérdida de epidermis



Fuente: foto tomada por los autores

Imagen No. 6. Pérdida de la epidermis en la región anterior del tórax



Fuente: foto tomada por los autores

Imagen No. 7. Eritema con perdida de epidermis en miembro superior



Fuente: foto tomada por los autores

Título: Imagen 8 muestra eritema con perdida de epidermis en miembro inferior.



Fuente: foto tomada por los autores

DISCUSIÓN

La NET es una entidad con alto índice de complicaciones, lo que se traduce en que presente una alta tasa de mortalidad. En los dos casos que se presentan se puede observar que su forma de presentación puede tener un espectro variado, pasando por cuadros severos y sobre agudos como en la primera paciente o formas menos severas como en el segundo, pero aun así no exentas de complicaciones.^{3, 5-7} En dependencia del grado de afectación de la piel, su extensión y gravedad del cuadro lo han clasificado como tipo I y tipo II, siendo el primero una forma menos grave (como en el caso 2) y la segunda una forma de presentación más sobre aguda con alto índice de complicaciones y mortalidad, como el primer caso presentado.⁷

Dentro de las complicaciones se describen una gran variedad que pueden afectar la piel, las mucosas, el sistema respiratorio o renal pudiendo llegar al desarrollo de DMO e insuficiencia renal aguda que es causa frecuente que contribuye a la defunción. Las complicaciones son más frecuentes en las formas más severas del cuadro, pudiendo llevar a la muerte como ocurrió en el primero de los dos casos presentados.

Es de destacar que como causa de este cuadro se han descrito una gran variedad de situaciones clínicas tales como procesos infecciosos, cáncer, lupus eritematoso sistémico y varios fármacos. Dentro de los que con mayor frecuencia se encuentran los antibióticos, anticonvulsivantes y antiinflamatorios no esteroideos.⁸⁻¹⁰ En uno de los casos se encontró

como antecedente que la enferma se había automedicado con paracetamol, medicamento que puede dar la impresión de poseer un nivel de efectos colaterales bajos y ser relativamente seguro, por lo que con gran frecuencia los pacientes se automedican con este fármaco para patologías en principio aparentemente banales con consecuencias impredecibles.

Cualquiera de los elementos relacionados como desencadenantes o disparadores de este proceso llevan consigo la participación de una respuesta inadecuada del sistema inmune de los pacientes, dando como resultado que los componentes de defensa del sistema inmunológico del individuo reconozcan mediante una respuesta inadecuada a elementos de las estructuras propias de la piel, de las mucosas y endotelio como extrañas o no propias y hacia ellas dirijan respuestas inflamatorias y de defensa inapropiadas, con destrucción de sus componentes celulares y daño estructural.⁹⁻¹⁰ Además, su asociación a enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico apoya el mecanismo antes descrito como responsable.⁷

El tratamiento puede ser realmente un reto, pues los casos más agudos simulan por la extensión de las lesiones un gran quemado, por lo que requieren cuidados muy especializados, a la vez que se utilizan fármacos encaminados a detener la respuesta inmunológica inadecuada como son los esteroides, ciclofosfamida, ciclosporina, IgG intravenosa (intaglobin) o la plasmáferesis.^{3, 7-9} En la actualidad no se han establecido protocolos claros de tratamiento en esta enfermedad, pues no se ha detectado con claridad la superioridad de un fármaco sobre otro⁸⁻¹⁰ y lo que indica la práctica clínica y a juicio de los autores, es que los resultados están en relación directa con la identificación precoz de los casos, del elemento desencadenante, el estado de extensión de las lesiones de la piel, de la presencia o no de complicaciones así como por el uso juicioso y oportuno de cada una de las modalidades terapéuticas descritas para esta enfermedad.

La baja incidencia de la NET hace que en la actualidad no se cuente con grandes estudios aleatorizados que permitan estandarizar el tratamiento, existiendo el reporte de una gran variedad de opciones terapéuticas, pero con resultados en muchas ocasiones contradictorios.⁸⁻¹⁰ El mejor conocimiento de su cuadro clínico, de los factores desencadenantes y los principios de su terapéutica puede contribuir a disminuir la incidencia, presencia de complicaciones, secuelas y mortalidad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lyell YELL A. Toxic epidermal necrolysis: an eruption resembling scalding of the skin. Current Contents April 22, 1991;16 [internet] [citado 10 de junio 2019] <http://garfield.library.upenn.edu/classics1991/A1991FE76800001.pdf>
2. Martínez-Cabriales SA, Gómez-Flores M y Ocampo-Candiani J. Actualidades en farmacodermias severas: síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET). Gac Med Mex. 2015;151:777-87 [internet] [citado 5 de mayo 2019] En: https://www.anmm.org.mx/GMM/2015/n6/GMM_151_2015_6_777-787.pdf
3. Estrella-Alonso A, Aramburu JA, González-Ruiz MY, Cachafeiro L, Sánchez Sánchez M, Lorente JA. Toxic epidermal necrolysis: a paradigm of critical illness. Rev Bras Ter Intensiva. 2017; 29(4):499-508. [internet] [citado 16 de enero de 2109] http://www.scielo.br/pdf/rbti/v29n4/en_0103-507X-rbti-29-04-0499.pdf
4. Corneli HM. DRESS Syndrome: Drug Reaction With Eosinophilia and Systemic Symptoms. Pediatric Emergency Care. July 2017;33(7):499-502. [internet] [citado 20 de febrero 2019] En: https://journals.lww.com/pec-online/fulltext/2017/07000/DRESS_Syndrome_Drug_Reaction_With_Eosinophilia.12.aspx#pdf-link
5. Cubas WS, Pacheco Luis G. Necrolysis epidérmica tóxica inducida por Difenilhidantoína: A propósito de un caso. Rev Med Hered [Internet] 2016 Oct [citado 10 de marzo 2019]; 27(4):247-251. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rmh/v27n4/a09v27n4.pdf>
6. Gutiérrez JE, Argüelles JA, González MG, Gutiérrez Y. Necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell). Cirugia Plástica Sep-Dic 2005;15(3):158-62 [internet] [citado 22 de mayo 2019] En: <https://www.medigraphic.com/pdfs/cplast/cp-2005/cp053f.pdf>
7. Santa-Vélez C, Morales N, Calle J, Márquez JD, Pinto-Peñaranda LF, Velásquez CJ. Necrólisis epidérmica tóxica y lupus eritematoso sistémico. Rev CES Med enero-abril 2018; 32(1): 67-73. [internet] [citado 15 de mayo 2019] En: <http://revistas.ces.edu.co/index.php/medicina/article/view/2757/2858>
8. Conesa Hernández E, López García S, Rivas Jara L. Revisión Bibliográfica del síndrome de Lyell. 2017-II, 057. [internet] [citado 2 de febrero 2019] En: www.laboratoriosthea.com/medias/thea_sup_ocular_57.pdf
9. Ordóñez Lucía. La notificación espontánea de casos de necrólisis epidérmica tóxica, síndrome Stevens-Jhonson y eritema multiforme asociada a medicamentos. Universidad de

Oviedo 2013. Tesis doctoral. [internet] [citado 2 febrero 2019]
http://digibuo.uniovi.es/dspace/bitstream/10651/27001/1/TD_LuciaOrdonezFernandez.pdf

10. Gallardo CE, Souza Suárez Medrano AG, Domínguez A, Gutiérrez CO, Cruz RZ y Medina OA. Necrólisis epidérmica tóxica asociada a uso de furosemida. Reporte de caso y breve revisión de la literatura. Dermatología CMQ 2017; 15 (2):84-89. [internet] [citado 15 de enero 2019] En: <https://www.medigraphic.com/pdfs/cosmetica/dcm-2017/dcm172e.pdf>