

Necrólisis epidérmica tóxica asociada a uso de furosemida. Reporte de caso y breve revisión de la literatura

Toxic Epidermal Necrolysis Associated to Furosemide. A Case Report and Review

Carlos Eduardo Gallardo Rivera,¹ Ana Gabriela Souza Suárez Medrano,² Andrés Domínguez Borgua,³
Christian Omar Gutiérrez Sánchez,⁴ Rodrigo Zenón Cruz Martínez⁵ y Óscar Alejandro Medina Navarro⁶

¹ Residente de tercer año, Medicina Interna, Hospital Regional de Tlalnepantla, Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios (ISSEMYM).

² Residente de segundo año, Medicina Interna, Hospital Regional de Tlalnepantla, Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios (ISSEMYM).

³ Jefe de Servicio de Medicina Interna, Hospital Regional de Tlalnepantla, Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios (ISSEMYM).

⁴ Residente de cuarto año, Medicina Interna, Hospital Regional de Tlalnepantla, Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios (ISSEMYM).

⁵ Residente de primer año, Medicina Interna, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga (SSA), Ciudad de México, México.

⁶ Residente de segundo año, Dermatología, Hospital de Especialidades Antonio Fraga Mouret, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS).

RESUMEN

Se presenta el caso de una paciente de 70 años de edad, con antecedente de diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial y enfermedad renal crónica con mal apego al tratamiento farmacológico. Fue valorada en el Servicio de Nefrología, inició prescripción y tratamiento con furosemida; 48 horas después de la administración de este fármaco presentó un cuadro clínico caracterizado por malestar general, fiebre, así como lesiones eritematosas generalizadas, las cuales evolucionaron a lesiones ampollas. Acudió a nuestro hospital donde se integró el diagnóstico clínico de necrólisis epidérmica tóxica, con afección de 60% de la superficie corporal total.

Principalmente, la necrólisis epidérmica tóxica (NET) es una dermatitis reaccional de incidencia rara (0.4-2 casos por millón), con una alta mortalidad. Por lo que es importante un diagnóstico oportuno, así como un manejo especializado y multidisciplinario.

PALABRAS CLAVE: necrólisis epidérmica tóxica, furosemida.

ABSTRACT

Seventy years-old female with history of type 2 diabetes mellitus, hypertension and chronic kidney disease with poor adherence to drug treatment. She was treated in the nephrology department, with oral furosemide, 48 hours after she refers malaise, fever and generalized erythematous lesions, which turned into bullous lesions affecting 60% of her body surface. A diagnoses of toxic epidermal necrolysis was made. Toxic epidermal necrolysis (TEN) is primarily a rare reactive dermatitis (0.4-2 cases per million), with high mortality. Therefore, it is important an early diagnosis as well as a specialized and multidisciplinary management

KEYWORDS: toxic epidermal necrolysis, furosemide.

Introducción

Principalmente, la necrólisis epidérmica tóxica (NET) es una reacción adversa cutánea severa a medicamentos. Sin embargo se han propuesto otras etiologías, como infecciones por mycoplasma, *Klebsiella* spp., neoplasias y reacciones de injerto contra el huésped.¹ Se considera una entidad continua al síndrome de Stevens Johnson (SSJ), pero se diferencia de éste sólo por su mayor extensión en el cuerpo.² La NET es consecuencia de una extensa muerte celular de los queratinocitos en la unión dermoepidérmica, que resulta en la separación de importantes áreas de

la piel, con la producción resultante de ampollas, seguida de la erosión de la piel.³

La primera descripción de NET la hizo en 1956 el dermatólogo escocés Alan Lyell. Se refirió inicialmente como síndrome de Lyell, y se consideró como una erupción tóxica muy semejante a una quemadura extensa.⁴

Presentamos un caso clínico de NET en una paciente con mal apego terapéutico para comorbilidades de base, con reciente introducción de furosemida como tratamiento farmacológico.

CORRESPONDENCIA

Dr. Carlos Eduardo Gallardo Rivera ■ montolivo1088@gmail.com ■ Celular: 5531325628

Servicio de Medicina Interna, Hospital Regional Tlalnepantla ISSEMYM, Paseo del Ferrocarril 88, C.P. 54090 Los Reyes Iztacala, Tlalnepantla, Estado de México

Caso clínico

Paciente femenino de 70 años de edad, con antecedentes personales patológicos de diabetes mellitus tipo 2 de 20 años de diagnóstico, en tratamiento con insulina glargina 12 UI SC cada 24 horas, hipertensión arterial sistémica de 15 años de diagnóstico, sin tratamiento actual. Enfermedad renal crónica estadio 5 en seguimiento por parte del Servicio de Nefrología, con indicación de terapia de sustitución de la función renal con diálisis, la cual no fue aceptada por la propia paciente, recibía tratamiento farmacológico una semana previa a su ingreso con furosemida 40 mg VO cada 12 horas. La paciente dijo que no tomaba otros medicamentos.

Inició su padecimiento actual cinco días previos a su ingreso a hospitalización, con la presencia de fiebre no cuantificada, además de pápulas eritematosas y ardorosas, con predominio en el abdomen y los brazos. Un día después acudió con un médico local quien le dio tratamiento con dexametasona, sin que presentara mejoría clínica. Paulatinamente mostró evolución y extensión de las lesiones en la piel, y presentó dermatosis generalizada que afectó los cuatro segmentos corporales, incluyendo las plantas, constituida por manchas eritematosas y ampollas (figura 1) que le impiden caminar, por lo que acudió al servicio de urgencias de nuestra unidad.



Figura 1. Máculas eritematosas y ampollas en ambas plantas, con signo de Nikolsky positivo.

Ingresó con los siguientes signos vitales: TA 140/70 mmHg, FC 78l pm, FR 19 rpm, SO_2 92%. Fue valorada en el Servicio de Medicina Interna y se encontró neurológicamente íntegra, a nivel tegumentario con dermatosis generalizada que afectaba la cabeza (piel de la cara, mucosa ocular y oral), el cuello, el tórax anterior y posterior, las cuatro extremidades incluyendo las palmas y las plantas, mucosa vaginal, constituida por un exantema maculo-papular eritematoso, lesiones que confluían formando placas, se observaron vesículas y ampollas flácidas, extensas áreas de erosiones, en los labios presentaba costra hemática, y la piel con signo de Nikolsky y Asboe-Hansen positivo (figura 2).

Se integró el diagnóstico presuntivo de necrólisis epidérmica tóxica, con afectación de 60% de la superficie corporal total. Se decidió su ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos, y se puso en aislamiento. Se calculó una escala de SCORTEN: 5 puntos, con una mortalidad aproximada de 90 por ciento.

Los estudios de laboratorio de ingreso mostraron: leucocitos 4200/ μ l, hemoglobina 9.5 gr/dL, hematocrito 28.8 gr/dL, plaquetas 156000, glucosa 476.4 mg/dL, BUN 73.10, urea 156.43 mg/dL, creatinina 4.9 mg/dL, Na 131 mEq/L, K 5.38 mEq/L, cloro 101.5 mEq/L, calcio 8.5 mg/dL, fósforo 4.4 mg/dL, magnesio 3.2 mg/dL, albúmina 3.7 gr/dL, BT 0.3 mg/dL, fosfatasa alcalina: 72UI/L, DHL 294UI/L.

Tras su ingreso se realizó biopsia de piel (figura 3), la cual se envió al Servicio de Dermatopatología. Se decidió tratamiento con inmunoglobulina humana en dosis de 1 gr/kg de peso durante 96 horas, además de soluciones cristaloides, curación de las zonas erosionadas y tratamiento con mupirocina para lesiones en mucosa oral. A las 72 horas de hospitalización comenzó con síndrome febril y datos concordantes con sepsis en el foco de los tejidos blandos, por lo que se solicitó un hemocultivo y se decidió terapia antibiótica con linezolid y ceftazidima.



Figura 2. Tronco posterior con signo de Nikolsky y Absoe-Hansen positivo.

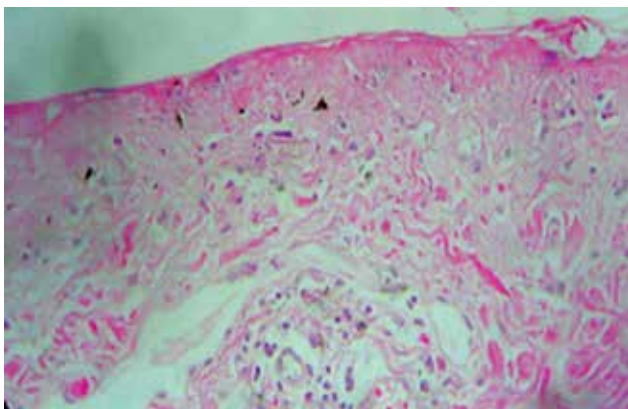


Figura 3. Biopsia de piel con tinción de hematoxilina-eosina, se aprecian queratinocitos apoptóticos y disqueratosis abundante, con necrosis focal del epitelio de los anexos ecrrinos y foliculos (HE 40X).

Se documentó leucopenia de 2800 con neutrófilos totales de 2100, así como agudización de la falla renal con BUN 98 mg/dL, urea 209.72 mg/dL y creatinina en 6.0 mg/dL. Cursó también con acidemia metabólica descompensada, con pH 7.30, pCO₂ 23.70 mmHg, pO₂ 98 mmHg, SO₂ 98.4%, HCO₃ 11.9 mmol/L, BEecf -14.70 mmol/L, IO 202 mmHg, lactato 0.7 mmol/L. Por lo que se decidió terapia de sustitución renal con hemodiálisis intermitente.

La paciente mostró mejoría, con reepitelización parcial de las lesiones hacia el día siete de estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos. Permaneció un total de 13 días en cuidados críticos, después de lo cual se le envió al Servicio de Medicina Interna en donde continuó con tratamiento médico, control de patologías de base, además de terapia sustitutiva de la función renal con hemodiálisis. La paciente presentó reepitelización completa de erosiones hacia el día 21 de hospitalización.

Los resultados de las biopsias de piel reportaron: epitelio esfacelado, con remanentes sólo a nivel de la capa basal y algunas capas de células escamosas, que tienen queratinocitos apoptóticos y disqueratosis abundante, con necrosis focal del epitelio de los anexos ecrrinos y foliculos, así como áreas con desprendimientos dermoepidérmicos masivos.

Se envió a su casa después de 30 días de hospitalización, con diagnóstico de necrólisis epidérmica tóxica debido al uso de furosemda, ya que se trataba del único medicamento que se le prescribió de forma más reciente.

Discusión

La necrólisis epidérmica tóxica (NET) es una enfermedad rara, con alta mortalidad, que se caracteriza por un desprendimiento epidérmico mayor de 30% de la superficie corporal total.⁵

Epidemiología

La incidencia anual de la NET es de 0.4-2 casos por millón de habitantes, incidencia que aumenta con la edad.²

Etiología

Los fármacos están relacionados con 90% de los casos de NET. El alopurinol se considera el medicamento más comúnmente asociado.⁶

Se han descrito más de 200 medicamentos asociados a NET, entre los que destacan: sulfonamidas, anticonvulsivos (lamotrigina, carbamacepina y fenobarbital), alopurinol, nevirapina, AINES, cefalosporinas y quinolonas.⁷

El resto de casos se ha relacionado con exposición a agentes químicos, infecciones por mycoplasma e incluso vacunación.⁸

Etiopatogenia

Hasta ahora sólo se ha entendido parcialmente, se considera que la predisposición genética es importante. Por ejemplo, está asociado el haplotipo HLA-B*5801 en pacientes con NET por alopurinol.⁹ Se cree que el mecanismo inmune causante de la NET es una respuesta de hipersensibilidad tipo IV, la cual lleva a la apoptosis de los queratinocitos. Dado que la mayoría de las veces se lleva a cabo una respuesta inmune a la exposición a algún fármaco, se proponen tres hipótesis para la formación del complejo antígeno-anticuerpo que desencadena la respuesta autoinmune:³

1. Unión covalente del fármaco (como hapteno) a la superficie celular.
2. Unión no covalente del fármaco al complejo principal de histocompatibilidad (directamente con los receptores de las células T).
3. Unión de un fármaco con estructura alterada directamente con el complejo principal de histocompatibilidad.

La activación inmune del complejo antígeno-anticuerpo induce la expresión de Fas-L, una molécula citolítica de los queratinocitos que activa la caspasa 8 induciendo la apoptosis de los queratinocitos.¹⁰

Otras vías implicadas por la activación inmune comprenden la activación de las células CD8 citotóxicas, además de las células NK con la producción de perforina y granzima B.¹¹

Posterior a la apoptosis y la necrosis de los queratinocitos se produce el desprendimiento de la unión dermoepidérmica, característico de la enfermedad.

Cuadro clínico

Los pacientes que sufren NET suelen presentar inicialmente fiebre, síntomas similares a la influenza y piel con dolor al tacto. Se refiere que dicha sintomatología precede a la aparición de las lesiones cutáneas en varios días.¹²

Las lesiones de la NET siguen una secuencia evolutiva, al principio como máculas eritemato-púrpúricas irregulares y confluentes. Se caracterizan porque son pruriginosas, no dolorosas y evanescentes. Posteriormente se desarrollan lesiones papulares y en caso de progresión, ampollas flácidas de color grisáceo.²

Se considera que debe estar dañada 30% o más de la superficie corporal para que se clasifique como NET. Cuando se encuentra afectado menos de 10% de la superficie, se clasifica como SSJ. Entre ambos valores se considera sobreposición.¹³

El signo de Nikolsky se demuestra con la presencia o ausencia de separación epidérmica tras una presión tangencial sobre la piel eritematosa con formación de una ampolla. El signo de Asboe-Hansen se produce después de ejercer presión sobre la porción central de la ampolla ocasionando el incremento de su tamaño hacia la periferia.² La afección de las membranas mucosas puede preceder o seguir a las lesiones de la piel y es una característica distintiva del padecimiento. Se considera que se deben afectar por lo menos dos membranas mucosas distintas.¹³ Las lesiones en dichas áreas comienzan con eritema para evolucionar a erosiones. Los sitios más frecuentemente afectados son: mucosa oral, ocular y anogenital. El daño ocular es frecuente y potencialmente peligroso.¹⁴ Se necesita valoración oftalmológica debido al riesgo de sinequias y pérdida de la visión.¹⁵

Laboratorio

En las pruebas de laboratorio no hay anormalidades diagnósticas, sin embargo puede presentarse anemia, linfopenia y elevación leve de las enzimas hepáticas. La neutropenia se ha asociado con un mal pronóstico.¹⁶

Diagnóstico

El diagnóstico requiere una correlación clínico-histopatológica, por lo que es necesario realizar una biopsia de la piel afectada. Las características esenciales incluyen queratinocitos apoptóticos en las capas basales de la epidermis con vacuolización de la membrana basal.²

Diagnóstico diferencial

Incluye principalmente al síndrome de piel escaldada por *Staphylococcus*, enfermedad injerto contra huésped, síndrome de DRESS y al pénfigo paraneoplásico.¹⁷

Tratamiento

Es importante suspender el fármaco lo más pronto posible, ya que si esto se hace de forma tardía, se asocia con un incremento de la mortalidad global.² En cuanto al tratamiento farmacológico, debido a la poca frecuencia de este padecimiento, no existen estudios aleatorizados grandes que estandaricen el tratamiento,¹⁸ sin embargo, es esencial el tratamiento de soporte vital con el uso de soluciones cristaloides intravenosas, así como la corrección del desequilibrio hidroelectrolítico y el estado ácido-base. En cuanto al tratamiento farmacológico, está descrito el uso de corticoesteroides, inmunoglobulina IV y ciclosporina. Algunos autores proponen también la plasmaféresis.

Inmunoglobulina IV: su empleo en la NET es una de las indicaciones más comunes. Se utiliza bajo la premisa de que actúa provocando la interrupción de la interacción del ligando Fas con su receptor, interrumpiendo la apoptosis de los queratinocitos.¹⁹ Aunque en un metaanálisis de 17 estudios observacionales no se encontraron pruebas suficientes para apoyar su uso, la mayoría de los estudios observacionales informan la eficacia de la misma.²⁰ La dosis adecuada es mayor de 2 gr/kg como dosis total, administrada en dos a cuatro días.²¹

Esteroides: existe controversia con el uso de esteroides debido a que se considera que pueden incrementar la mortalidad, disminuir la tasa de reepitelización y asociarse a sepsis o hemorragia del aparato digestivo alto. Sin embargo, debido a la carencia de ensayos adecuados esto no puede asegurarse con certeza.²² El esquema propuesto es 100 mg de dexametasona cada 24 horas durante tres días. Se sugieren esquemas cortos en los primeros días de evolución.²

Ciclosporina: ésta ha mostrado una excelente eficacia para el tratamiento de la NET, de acuerdo con un estudio reciente.²³ La dosis que se recomienda es de 3 mg/kg/día durante 10 días.² Sin embargo, se debe tomar en cuenta el desarrollo de complicaciones, por ejemplo, falla renal, neutropenia o leucodistrofia. Se requiere vigilancia de las concentraciones séricas del fármaco.³

Plasmaféresis: se puede utilizar para el tratamiento de la NET, generalmente después de que el tratamiento farmacológico haya fracasado.¹⁸

Severidad

Se evalúa mediante una escala de severidad conocida como SCORTEN, la cual consta de siete rubros que otorgan un porcentaje de mortalidad de acuerdo con el puntaje obtenido (tabla 1).¹⁸

Tabla 1. Escala SCORTEN para severidad de necrólisis epidérmica tóxica.

1. Edad mayor de 40 años.
2. Frecuencia cardíaca > 120 LPM.
3. Superficie corporal total > 10%
4. Malignidad asociada.
5. glucosa sérica > 252 mg/dL.
6. bicarbonato < 20 mmol/L
7. BUN > 29 mg/dL.
Mortalidad: 1=3.2%, 2=12.1%, 3=35.3%, 4=58.34%, 5 o más=90%

Complicaciones

Las complicaciones son diversas y se asemejan a las de los pacientes con quemaduras.¹² Existe pérdida extensa de líquidos, lo que condiciona hipovolemia y lesión renal aguda.

La pérdida de la capa protectora de la piel puede causar bacteremia y sepsis. La causa más frecuente de muerte en estos pacientes es la sepsis, donde los patógeno más frecuentemente relacionados son *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*.

Las secuelas oculares son: conjuntivitis crónica, formación de pseudomembranas, trichiasis, daño corneal y ceguera.²⁴

Es importante la valoración ginecológica y obstétrica debido a que puede presentarse estenosis vaginal, fusión de los labios mayores y menores, además de hematocolpos e hidrocolpos.²⁵

A nivel pulmonar puede haber bronquiolitis obliterante o una neumonitis difusa intersticial. Se recomienda mantener vigilancia sintomática respiratoria aun cuando las radiografías de tórax sean normales.³

En el aparato gastrointestinal están descritas la estenosis esofágica, obstrucción intestinal y úlceras intestinales persistentes.²⁶

Pronóstico

El promedio de mortalidad para la necrólisis epidérmica tóxica es de entre 25 y 35 por ciento.¹²

Conclusiones

La NET es un padecimiento de incidencia rara, el cual está asociado a una alta mortalidad. Se presenta este caso debido a su relación con un fármaco de uso frecuente. Es necesario un diagnóstico oportuno, así como un manejo multidisciplinario para maximizar las posibilidades de sobrevivida de los pacientes afectados por esta enfermedad.

Queremos agradecer de forma especial al doctor Luis Miguel Moreno López, especialista en dermatopatología, por su asesoría y procesamiento de la biopsia de piel.

REFERENCIAS

- Domínguez-Borgua A, González Lucero I, Martínez Carrillo FM *et al*, Necrólisis epidérmica tóxica y desarrollo de abscesos hepáticos, *Gac Med Mex* 2015; 151: 512-8.
- Martínez Cabrales SA, Gómez Flores M y Ocampo Candiani J, Actualidades en farmacodermias severas: síndrome de Stevens Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, *Gac Med Mex* 2015; 151: 777-87.
- Hoetzenecker W, Mehra T, Saulite L *et al*, Toxic epidermal necrolysis, *F1000Research* 2016; 5(F1000 Faculty Rev): 951. Doi: 10126881/f1000research7574.1.
- Lyell A, Toxic epidermal necrolysis: an eruption resembling scalding of the skin, *Br J Dermatol* 1956; 68(11): 355-61.
- Chan Heng L, Stern R, Arndt K *et al*, The incidence of erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis: a population-based study with particular reference to reactions caused by drugs among outpatients, *Arch Dermatol* 1990; 126: 43-7.
- Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A *et al*, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR-study, *J Invest Dermatol* 2008; 128(1): 35-44.
- Roujeau JC, Kelly J, Naldi L *et al*, Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis, *N Engl J Med* 1995; 333: 1600-7.
- Roujeau JC y Stern R, Severe adverse cutaneous reactions to drugs, *N Engl J Med* 1994; 331(19): 1272-85.
- Somkrua R, Eickman E, Saokaew S *et al*, Association of HLA-B*5801 allele and allopurinol-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a systematic review and meta-analysis, *BMC Medical Genetics* 2011; 12: 118.
- Viard I, Wehrli P, Bullani R *et al*, Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of cd95 with human intravenous immunoglobulin, *Science* 1998; 282(5388): 490-3.
- Viard I, Bullani R, Meda P *et al*, Intracellular localization of keratinocyte Fas ligand explains lack of cytolytic activity under physiological conditions, *J Biol Chem* 2003; 278(18): 16183-8.
- Ellender R, Cacey P, Albritton H *et al*, Clinical considerations for epidermal necrolysis, *The Ochsner-Journal* 2014; 14: 413-7.
- Saeed H, Mantagos I y Chodosh J, Complications of Stevens-Johnson syndrome beyond the eye and the skin, *Burns* 2016; 42(1): 20-7.
- Sotozono C, Ueta M, Koizumi N *et al*, Diagnosis and treatment of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis with ocular complications, *Ophthalmology* 2009; 116(4): 685-90.
- Chang YS, Huang FC, Tseng SH *et al*, Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis: acute ocular manifestations, causes, and management, *Cornea* 2007; 26(2): 123-9.
- Revuz J, Penso D, Roujeau JC *et al*, Toxic epidermal necrolysis. Clinical findings and prognosis factors in 87 patients, *Arch Dermatol* 1987; 123: 1160-5.
- Schwartz R, McDonough P y Lee B, Toxic epidermal necrolysis: Part II. Prognosis, sequelae, diagnosis, differential diagnosis, prevention, and treatment, *J Am Acad Dermatol* 2013; 69: 187.e1-16.
- Hinc-Kasprzyk J, Polak-Krzeminska A y Ozóg-Zabolska I, Toxic epidermal necrolysis, *Anaesthesiol Intensive Ther* 2015; 47(3): 257-62.
- Gelfand E, Intravenous immune globulin in autoimmune and inflammatory diseases, *N Engl J Med* 2012; 367(21): 2015-25.
- Wang J, McQuilten Z y Aubron C, Intravenous immunoglobulin in critically ill adults: when and what is the evidence?, *Journal of Critical*

- Care 2015; 652.e9-652.e16.
21. Bachot N, Revuz J y Roujeau JC, Intravenous immunoglobulin treatment for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a prospective noncomparative study showing no benefit on mortality or progression, *Arch Dermatol* 2003; 139(1): 33-6.
 22. Law E y Lung M, Steroids in Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: current evidence and implications for future research, *Annals of Pharmacotherapy* 2014; 1-8.
 23. Brockow K, Garvey LH, Aberer W *et al*, Skin test concentrations for systemically administered drugs: an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper, *Allergy* 2013; 68(6): 702-12.
 24. Haber J, Hopman W, Gómez M y Cartotto R, Late outcomes in adult survivors of toxic epidermal necrolysis after treatment in a Burn Center, *J Burn Care Rehabil* 2005; 26(1): 33-41.
 25. Graham-Brown R, Swinhoe J, Sarkany I *et al*, Vaginal stenosis due to bullous erythema multiform. Case report, *Br J Obstet Gynecol* 1981, 88(11): 1156-7.
 26. Stein M, Thompson J y Martel J, Esophageal stricture complicating Stevens-Johnson syndrome. A case report, *Am J Gastroenterol* 1974; 62(5): 435-9.