

*Reporte de caso*

Necrólisis epidérmica tóxica, manejo en la Unidad de Quemados. Reporte de un caso

Félix Muñoz Guerrero,* Francisco Javier Orta Guerrero**

RESUMEN

El síndrome de Stevens Johnson/Necrólisis epidérmica tóxica es un proceso agudo poco frecuente con elevada morbilidad y mortalidad. La incidencia se estima de 1 a 1.4 casos por millón de habitantes por año. Pese a su baja frecuencia, la importancia de estas reacciones se debe a que pueden causar serias secuelas o llevar incluso a la muerte. Se estima una mortalidad entre 5 y 40%. Es una dermatosis habitualmente generalizada y que predomina en cara, cuello, tronco y extremidades (puede incluir todo el cuerpo, inclusive palmas y plantas). El porcentaje de superficie cutánea afectada es pronóstico y clasifica a esta dermatosis en tres grupos: a) Stevens Johnson, cuando afecta menos de 10% de superficie corporal. b) Superposición del síndrome de Stevens Johnson/Necrólisis epidérmica tóxica de 10 a 30%. c) Necrólisis epidérmica tóxica, despegamiento cutáneo mayor al 30%. Se ha visto que la derivación temprana, antes de los siete días, a un centro de quemados disminuye la incidencia de bacteriemia y sepsis reduciendo la mortalidad a 4%. Por el contrario, la mortalidad asciende a 83% en los pacientes referidos después del séptimo día. Las bases teóricas sobre las cuales se sustentan el uso de medicamentos antiapoptóticos sugieren el empleo de corticosteroides inmunosupresores, plasmaféresis, fármacos con efectos moduladores de la citocinas e inmunoglobulinas. No obstante, el uso de corticosteroides no se recomienda: en nuestro caso la paciente fue manejada a su ingreso con dosis altas de esteroides, sin mostrar efectos adversos o deterioro en su evolución. Las secuelas a largo plazo incluyen cambios cutáneos, mucosos, oculares y pulmonares; es importante integrar al Servicio de Oftalmología en la atención del paciente, ya que las secuelas oculares producen un impacto social, psicológico y económico importante.

Palabras clave: Síndrome de Stevens Johnson/Necrólisis epidérmica tóxica, Centro de Quemados, corticosteroides, secuelas oculares.

ABSTRACT

Stevens Johnson Syndrome/toxic epidermal necrolysis is a rare acute condition with high morbidity and mortality. The incidence is estimated at 1 to 1.4 cases per million inhabitants per year. Despite its low frequency, the importance of these reactions because they can cause serious consequences or even lead to death. Mortality is estimated between 5 and 40%. Dermatitis is usually widespread and dominates the face, neck, trunk and limbs (may include the entire body, including palms and soles). The percentage of skin surface affected is forecast and it dermatoses classified into three groups: a) Stevens Johnson, when it affects less than 10% body surface. b) Overlap Stevens-Johnson syndrome / toxic epidermal necrolysis 10 to 30%. c) necrolysis toxic epidermal skin detachment greater than 30%. It has been shown that early referral before the seven days at a burn center reduces the incidence of bacteremia and sepsis mortality reduction to 4%. By contrast, mortality rises to 83% in patients referred after the seventh day. The theoretical basis on which to support the use of antiapoptotic drugs suggest the use of corticosteroids, immunosuppressant's, plasmapheresis, drugs modulating effects of cytokines and immunoglobulins. However, the use of corticosteroids is not recommended, in our case the

* Jefe de la Unidad de Quemados, CMN del Noroeste, Cd. Obregón Sonora, IMSS.

** Residente UMQ HGR 25, Distrito Federal IMSS.

Correspondencia:
Dr. Félix Muñoz Guerrero
E-mail: drfelix44@gmail.com

Recibido: 14 de noviembre, 2011
Aceptado: 05 de diciembre, 2011

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/archivosdemedicinadeurgencia>

patient was operated on admission with high doses of steroids, showing no adverse effects or deterioration in its evolution. The long-term sequel include skin changes, mucosal, eye and lung, it is important to integrate the Department of Ophthalmology in patient care, as ocular sequel have an impact, social, psychological and economic value.

Key words: Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis, Burn Center, corticosteroids, ocular sequel.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Stevens Johnson (SSJ)/Necrólisis epidérmica tóxica (NET) es un proceso agudo poco frecuente con elevada morbilidad y mortalidad. La incidencia se estima en 1 a 1.4 casos por millón de habitantes por año. El SSJ ocurre a todas las edades, en todas las razas y en ambos sexos. Se estima que uno de cada 1,000 pacientes hospitalizados sufre una reacción cutánea grave a los medicamentos administrados. Pese a su baja frecuencia, la importancia de estas reacciones se debe a que pueden causar serias secuelas o llevar incluso a la muerte. Se estima una mortalidad entre 5 y 40%.¹

El SSJ y la NET son reacciones mucocutáneas potencialmente fatales que resultan de la hipersensibilidad a múltiples medicamentos, infecciones por virus, hongos y bacterias, enfermedades del tejido conectivo y neoplasias. En el SSJ la etiología más frecuentemente encontrada son los medicamentos, esta asociación puede llegar hasta el 50% y en la NET hasta el 80%.²

El síndrome de SSJ es una dermatosis potencialmente fatal caracterizada por una extensa necrosis epidérmica y de mucosas que se acompaña de ataque al estado general. El SSJ y la NET son reacciones de hipersensibilidad que se consideran formas polares clínico-patológicas de una misma entidad. Tanto el SSJ como la NET son reacciones adversas cutáneas severas (RACS) relacionados con varios medicamentos. Estas entidades tienen impacto significativo en la salud pública debido a su alta morbilidad y mortalidad.³

El reconocimiento precoz de esta entidad es fundamental, en cuanto que permite un tratamiento más oportuno. La rápida suspensión del medicamento involucrado es probablemente la medida más importante para reducir la morbilidad y mortalidad.⁴

Es una dermatosis habitualmente generalizada y que predomina en cara, cuello, tronco y extremidades (puede incluir todo el cuerpo, inclusive palmas y plantas). Las lesiones característicamente son: manchas eritematosas que evolucionan en horas, a la formación de lesiones purpúricas, ampollas y erosiones en la piel y mucosas. Sobre las máculas pueden aparecer grandes ampollas de contenido claro o hemorrágicas, que se rompen produciendo amplias áreas denuda-

das. El dolor puede ser leve o severo; sobre las zonas lesionadas la suave tracción de la piel es suficiente para producir en su máxima expresión lesiones.⁵

El signo de Nikolsky es sugestivo de esta entidad y se practica haciendo presión en el borde lateral de una lesión ampollosa y mediante la tracción de la piel sana se observa erosión.⁶ Se han reportado erosiones y eritemas de la mucosa bucal, ocular y genital en más de 90% de los casos. Pueden afectarse: los labios, mucosa oral, faringe, esófago conjuntiva, ulceraciones corneales y uveítis.⁷ Todo el tracto urinario puede estar afectado. La uretritis determina micción dolorosa y puede llevar a la retención urinaria.^{1,8}

El porcentaje de superficie cutánea afectada es pronóstico y clasifica a esta dermatosis en tres grupos:

- a) SSJ, cuando afecta menos de 10% de superficie corporal.
- b) Superposición SSJ-NET de 10 a 30%.
- c) NET, despegamiento cutáneo mayor al 30%.^{1,4}

Aun cuando el diagnóstico de SSJ/NET es clínico, el diagnóstico puede confirmarse con biopsia. Los estudios anatomopatológicos han mostrado que el SSJ y el NET son variantes de severidad de la misma enfermedad. Estos cambios incluyen edema subepidérmico, formación bulosa y epidermolisis.¹

El diagnóstico clínico se puede complementar con biometría hemática (que puede indicar eosinofilia, linfocitosis con linfocitos atípicos, leucopenia, anemia normocítica, velocidad de eritrosedimentación globular aumentada), tiempos de coagulación (tiempo de protrombina y tromboplastina alargados) perfil hepático completo (hipoproteinemias, aumento de transaminasas, hipercolesterolemia), hemocultivos, de piel, de orina y si es necesario de orificios corporales.^{1,9,10}

Como ocurre en el paciente «gran quemado», la pérdida de funcionalidad de superficies extensas de piel origina alteraciones sistémicas que contribuyen a la gravedad del SSJ/NET. El paso de bacterias a la circulación es favorecido por la pérdida de la función de barrera de la piel, lo que se relaciona con sepsis, sepsis severa y choque séptico que finalmente puede ocasionar falla orgánica múltiple y muerte. Otras alteraciones asociadas a la pérdida de la función de barrera de la piel son: pérdida de agua, electrolitos y

calor, lo que dificulta el manejo de los enfermos sobre todo en aquéllos con NET.⁴

El SCORTEN es un sistema de puntuación clínica que predice la mortalidad y morbilidad en la NET, incluye 7 factores de riesgo (*Cuadro I*).

La escala SCORTEN es un método práctico para normar la conducta pronóstica y terapéutica; comparado con el estudio histopatológico tiene igual o mayor precisión que éste.¹¹

CASO CLÍNICO

Se trata de paciente femenino de 42 años, quien es originaria del estado de Veracruz, pero con 7 meses de radicar en Culiacán, Sinaloa, por cuestiones de trabajo, de ocupación jornalera. Dentro de sus antecedentes de importancia niega enfermedades crónico-degenerativas, padece de cefaleas frecuentes de más de 5 años de evolución en tratamiento con AINES tipo naproxeno con lo que cede sintomatología. Cirugías sólo OTB, transfusiones positivas, alergias negadas. El 25 marzo de 2011 inicia con secreción purulenta en ambos ojos, odinofagia y edema de labios, por lo que acude con médico particular quien indica tratamiento no especificado. Ella se automedicó 2 tabletas de naproxeno el día 26 marzo y al siguiente día inicia con fiebre y ronchas pequeñas en tórax anterior y piernas, lo que posteriormente se generaliza, por lo cual acude a Urgencias en su UMF e inmediatamente es trasladada a su HGZ hospitalizada 8 días y transferida a Culiacán. El 4 de abril de 2011 fue necesario manejar vía aérea en forma avanzada manteniéndose con ventilación mecánica por 9

días (*Figura 1*), se logra la extubación en forma exitosa y es referida a la Unidad de Quemados a su ingreso con los siguientes signos vitales: T/A 160/80 mmHg, FC: 85, FR: 22x', temperatura: 36.5 °C, peso: 68 kg, talla: 1.55 m, destroxitis: 120 mg/dL.

A la exploración física resalta: piel con lesiones maculopapulares con formación de costras mieliséricas y necrosis epidérmica de forma generalizada con afección a mucosa oral nasal y ocular, no se observa afección a mucosas genitales. Signo de Nikolsky positivo (*Figura 3*).

Neurológicamente se encuentra alerta, reactiva, orientada, cooperadora, tranquila, con reflejos oculares normales, fotomotor, corneal presentes, sin datos de focalización, conserva fuerza muscular y tono en extremidades, poca movilización por dolor localizado en miembros torácicos, respiratorios con campos pulmonares bien ventilados, con adecuada entrada y salida de aire, murmullo vesicular presente. Cardiovascular y hemodinámico con ruidos cardiacos rítmicos, con buena intensidad y frecuencia, sin soplos u otro ruido agregado, conserva cifras de TAM de 93 mmHg, gastrointestinal, con abdomen plano, blando, depresible, peristalsis adecuada con dolor a la palpación superficial o profunda, no datos de irritación peritoneal, urinario con uresis de 2 mL/kg/h. Hematológico: con reporte de lab 14-04-2011 10:14 h de HB: 10.7, HCTO: 32.8, leu: 10.600, neu: 82.3%, PLQ: 250 mil, con fibrinógeno 701 y TP 15.6, TPT: 26. Metabólico: con reporte de lab con nivel de Glu: 84, urea: 22.1, crea: 0.3, BT: 0.7, BD: 0.3, BI: 0.4, PT: 250 mil, ALT: 64, AST: 24, DHL: 145, Cl: 99.5, K: 3.57, Na: 137.4.

Cuadro I.

Factores pronósticos de necrólisis epidérmica tóxica.

Características del paciente	Razón de Momios (IC 95%)	Significancia estadística
Edad (mayor o igual 40 años)	2.7 (1.0-7.5)	0.05
Frecuencia cardiaca (mayor o igual a 120 por minuto)	2.7 (1.0-7.3)	0.04
Enfermedades malignas o hematológicas	4.4 (0.1-18.0)	0.04
Área de superficie corporal afectada:		
Menos del 10%	1	
10 a 30%	2.9 (0.9-8.8)	0.04
Más del 30%	3.3 (1.2-9.6)	
Nivel sérico de urea (más de 10 mmol/L)	2.5 (0.9-7.3)	0.09
Nivel de bicarbonato sérico (menos de 20 mmol/L)	4.3 (1.1-16.0)	0.03
Nivel de glucosa sérica (más de 14 mmol/L)	5.3 (1.5-18.2)	< 0.01
SCORTEN	2.45 (2.26-5.25)	< 10.00

SCORTEN representa el número de parámetros anormales incluyendo los 7 factores pronósticos (se ponderó con un punto la presencia de factor). La razón de Momios corresponde al valor pronóstico de cada factor.

Fuente: Bastuji-Garin GS, Fouchard N, Bertocchi M et al. SCORTEN: A Severity-of-Illness Score for Toxic Epidermal Necrolysis. J Invest Dermatol 2000; 115: 149-153.

Se inició el manejo en la Unidad de Quemados, con dosis altas de esteroides y se programó para aseo quirúrgico. Se indicó cuidado broncopulmonar con nebulizaciones para facilitar la expectoración y fisioterapia (Figura 3).

La evolución clínica de la paciente fue satisfactoria reepitelizando por completo a los 7 días posteriores a su ingreso (Figura 4).

DISCUSIÓN

Como ya se comentó anteriormente, la necrólisis epidérmica tóxica (NET) es un proceso agudo poco frecuente con elevada morbilidad y mortalidad. La incidencia se estima en 1 a 1.4 casos por millón de habitantes por año. La NET ocurre en todas las

edades, en todas las razas y en ambos sexos. Se estima que uno de cada 1,000 pacientes hospitalizados sufre una reacción cutánea grave a los medicamentos administrados. Pese a su baja frecuencia, la importancia de estas reacciones se debe a que pueden causar serias secuelas o llevar incluso a la muerte. Se estima una mortalidad entre 5 y 40%.

De acuerdo a los estándares internacionales, el manejo del paciente con necrólisis epidérmica tóxica se recomienda en una Unidad de Atención al Paciente Quemado, mejorando el pronóstico y supervivencia del paciente; cabe mencionar que en nuestro caso la paciente fue referida 9 días después del inicio de las lesiones y sin embargo, mostró una evolución favorable. Se ha visto que la derivación temprana, antes de los siete días a un Centro de Quemados disminuye la



Figura 1. Manejo avanzado de la vía aérea en un paciente con necrólisis epidérmica tóxica.



Figura 3. Signo de Nikolsky positivo en paciente con necrólisis epidérmica tóxica.



Figura 2. Cuidado broncopulmonar en un paciente con necrólisis epidérmica tóxica.



Figura 4. Reepitelización 7 días después de su ingreso a la Unidad de Quemados CMN Noroeste Cd. Obregón Sonora.

incidencia de bacteriemia y sepsis reduciendo la mortalidad de la NET a 4%. Por el contrario, la mortalidad asciende a 83% en los pacientes referidos después del séptimo día.

El manejo de líquidos en pacientes con SSJ/NET es diferente al de los pacientes quemados, la respuesta de la epidermis a las citocinas y la lesión microvascular es menor, las pérdidas insensibles son de 2 a 3 L por día en adultos con 50%, SCT afectada, por lo que los adultos pueden requerir de 5 a 7 L/24 h. Se recomienda una estrategia de metas fisiológicas para mantener un volumen urinario de 0.5 a 1.0 mL/kg/h y evitar la sobrecarga de volumen. Se debe iniciar la reposición de líquidos por vía endovenosa.

Es fundamental el cuidado broncopulmonar. Deben emplearse nebulizaciones para facilitar la expectoración y fisioterapia. La hipoxemia suele indicar afección traqueobronqueal y requerir intubación, aspiración y ventilación mecánica, como en el caso expuesto. La respuesta a la oxigenoterapia suele ser mala, por una alteración extensa de la difusión que puede persistir tras la resolución de la enfermedad.

A pesar de que se han introducido altas dosis de inmunoglobulinas intravenosas en el tratamiento de SSJ/NET desde 1988, basándose en el bloqueo de receptores FAS-LFAS, que inhiben la apoptosis de los queratinocitos, en nuestro caso no se utilizaron inmunoglobulinas, no obstante la evolución del paciente fue satisfactoria. No hay evidencia clínica suficiente para justificar su uso de inmunoglobulinas, pero se ha documentado que los efectos secundarios han sido bien tolerados, por lo que en caso de usarlas se deberá de realizar protocolo de estudio con monitoreo bioquímico completo.

Es discutida la utilidad de los antibióticos profilácticos. El diagnóstico de sepsis es difícil y debe valorarse siempre de forma cuidadosa qué tratamiento antibiótico emplear y cuándo debe iniciar; se deberán tomar cultivos antes del inicio de la terapia antimicrobiana y ésta se deberá ajustar con base en los resultados. La administración de antibióticos en forma empírica debe cubrir los agentes etiológicos más frecuentes: *Staphylococcus aureus* y gram negativos de la flora digestiva, en particular *Pseudomonas aeruginosa*. Los niveles séricos de antibióticos deben ser controlados porque la farmacocinética está alterada en estos pacientes. En nuestro caso no fue necesaria la administración de antibióticos, siendo manejado con técnica estéril y aislamiento así como cultivos repetidos de la piel, mucosas nasales, hemocultivo, urocultivo entre otros.

Las bases teóricas sobre las cuales se sustenta el uso de medicamentos antiapoptóticos sugieren el empleo de corticosteroides inmunosupresores, plas-

maféresis, fármacos con efectos moduladores de la citocinas e inmunoglobulinas. No obstante, el uso de corticosteroides no se recomienda; en nuestro caso la paciente fue manejada a su ingreso con dosis altas de esteroides, sin mostrar efectos adversos o deterioro en su evolución.

La ciclofosfamida, por su supuesta actividad sobre los linfocitos T citotóxicos, podría ser beneficiosa en la NET/SSJ. A pesar de esta consideración teórica, en nuestro caso no se utilizó.

La enfermedad tromboembólica es frecuente en pacientes con SSJ, por lo que en nuestro caso se administró heparina de bajo peso molecular subcutánea a dosis profiláctica. Se recomienda como profilaxis la enoxaparina 40 mg SC cada 24 horas o dosis terapéutica 1 mg/kg/día.

Las secuelas del SSJ/NET a largo plazo incluyen: cambios cutáneos, mucosos, oculares y pulmonares, es importante integrar al Servicio de Oftalmología en la atención del paciente con SSJ/NET, ya que las secuelas oculares producen un impacto social, psicológico y económico importante.

BIBLIOGRAFÍA

1. Crosi A, Borges GS, Estévez CF. Reacciones adversas medicamentosas graves: Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Rev Med de Uruguay 2004; 20 (3): 172-177.
2. Majumdar S, Mockenhaupt M, Roujeau JC, Townshend AP. Interventions for toxic epidermal necrolysis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2002; Issue 4 Art. No: CD001435. DOI: 10.1002/14651858.CD001435.
3. Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A. 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.
4. García DI, Roujeau JC, Cruces PM. Necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson: clasificación y actualidad terapéutica. Actas Dermosifiliogr 2000; 91: 541-551.
5. French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens Johnson: our current understanding. Allergol Int 2006; 55 (1): 9-16.
6. Urbano FL. Nikolsky's sign in autoimmune skin disorders. Hospital Physician 2001; 23-24.
7. Williams PM, Conklin RJ. Erythema multiforme: a review and contrast from Stevens-Johnson's syndrome/toxic epidermal necrolysis. Dent Clin North Am 2005; 49 (1): 67-76.
8. Granowitz E, Brown R. Antibiotic adverse reactions and drug interactions. Critical Care Clinics 2008; (24): 421-442r.
9. Laguna C, Martín B, Torrijos A. Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica: experiencia clínica y revisión de literatura especializada. Actas Dermosifiliogr 2006; 97 (3): 177-185.
10. Fromowitz J, Ramos CF, Flower SF. Practical guidelines for the management of toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. International Journal of Dermatology 2007 (46): 1092-1094.
11. Bastuji-Garin GS, Fouchard N, Bertocchi M. SCORTEN: A severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. J Invest Dermatol 2000; 115: 149-153.