

Necrólisis Epidérmica Tóxica por penicilina. Presentación de un caso.

Toxic epidermal necrolysis due to penicillin. A case presentation.

Juan Carlos Fonseca Muñoz¹, Alexis Álvarez Aliaga², Adonis Frómata Guerra³, Tamara Alicia Fonseca Muñoz⁴.

¹Especialista de Segundo Grado en Medicina Intensiva y. Especialista de I Grado en Medicina Interna. Master en Urgencias Médicas. Profesor Asistente. Hospital Provincial "Carlos Manuel de Céspedes". Bayamo. Granma.

²Especialista de Segundo Grado en Medicina Interna. Master en Enfermedades Infecciosas. Profesor Asistente. Hospital Provincial "Carlos Manuel de Céspedes". Bayamo. Granma.

³Especialista de Primer Grado en Medicina Interna. Master en urgencias Médicas. Profesor Asistente. Hospital Provincial "Carlos Manuel de Céspedes". Bayamo. Granma

⁴Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Profesor Asistente. Filial de Ciencias Médicas. Bayamo. Granma.

RESUMEN

La necrólisis epidérmica tóxica es un desorden de la piel que pone en peligro la vida y se caracteriza por la formación de vesículas y la exfoliación de la piel. Puede ser provocado por la reacción a un fármaco, frecuentemente antibiótica o anticonvulsionante. Aproximadamente en un tercio de los casos de Necrólisis Epidérmica Tóxica, no es posible identificar la causa. La mortalidad es elevada, alrededor del 35-40%. No se conoce un tratamiento totalmente efectivo, aunque se han probado diferentes terapéuticas con resultados dispares. Presentamos un caso de un joven de 21 años saludable ocasionado el cuadro por penicilina, que requirió múltiple terapia, incluyendo inmunoglobulina intravenosa con evolución satisfactoria.

Descriptores DeCS: NECRÓLISIS EPIDÉRMICA TÓXICA/diagnóstico; NECRÓLISIS EPIDÉRMICA TÓXICA/complicaciones; NECRÓLISIS EPIDÉRMICA TÓXICA/terapia

ABSTRACT

The toxic epidermal necrolysis is a skin disorder that can risk life and it is characterized by the formation of vesicles and skin exfoliation. It may be provoked by drugs reaction, mainly antibiotics or anti-convulsing. Approximately in a third of cases of Toxic Epidermal Necrolysis it is not possible to identify the cause. The mortality is high, about 35-40%. It is not known the effective treatment for it yet, although there have been proved different therapies with uneven results. We present a case of a healthy 21- year -old man with this disorder provoked by penicillin, who required multiple therapy, including intravenous immunoglobuline with satisfactory evolution.

KEY WORDS: EPIDERMAL NECROLYSIS, Toxic /diagnosis; EPIDERMAL NECROLYSIS /complications; EPIDERMAL NECROLYSIS /therapy

INTRODUCCIÓN

La Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET) es una afección rara, pero de carácter casi siempre mortal, que ataca a niños y adultos; se caracteriza por la pérdida epidérmica de más de 30% del área de la superficie del cuerpo y de las mucosas. ¹ Se conocen numerosos medicamentos que causan esta entidad patológica, y que al repetir la administración del fármaco agresor se producen los síntomas. ²

La fisiopatología de la NET aún no está aclarada, los mecanismos implicados en el desencadenamiento del cuadro no son conocidos, aunque se sospecha sea una reacción inmune. Sus manifestaciones clínicas son la fiebre, exantema y lesiones bulosas, que evolucionan hacia la ruptura con la consecuente exposición dérmica, siendo esto el factor inicial de sus complicaciones. ³ Las terapias usualmente empleadas incluyen la de apoyo general, suspensión de fármacos potencialmente agresores, antibióticos (si es necesario), esteroides, uso de pentoxifilina y finalmente la inmunoglobulina intravenosa (IGIV) con buenos resultados. ⁴ A continuación se describirá un caso con una NET por penicilina con una evolución satisfactoria con tratamiento con la misma.

Caso Clínico.

Varón de 21 años, procedencia rural, mestizo, antecedentes de salud, llega a nuestro servicio porque tres días antes del ingreso comenzó con manifestaciones catarrales dadas por tos húmeda y expectoración amarilla, fiebre de 40 °C, por lo que se trató como una bronquitis aguda bacteriana con penicilina rapilenta, al día siguiente del tratamiento notó máculas oscuras en todo el cuerpo, pruriginosas, que después se ampollaron. Examen físico positivo al ingreso TA: 140/100 FC: 84 FR: 18. Mucosas: secreciones oculares purulentas, quemosis. Orofaringe con secreciones blanco amarillentas adheridas a la pared posterior de la faringe. Piel: Lesiones eritemato-costrosas diseminadas, lesión vesicular en región dorsolateral del lado izquierdo del tórax y miembro superior de ese lado. Secreciones purulentas por uretra. Datos de laboratorio: Hemoglobina: 93g/l, Leucocitos: $8,7 \times 10^9$, Polimorfonucleares: 0,63 mm/h, Monocitos: 0,03, Eosinófilos: 0,04, Linfocitos: 0,30, Plaquetas: 178×10^9 , Ultrasonido abdominal normal, TGP: 8 UI, Ácido Úrico: 163 micromol/l, Eritrosedimentación: 36 mm/h, Glucemia: 6.0 mmol/l Creatitina: 70 microsmol/l, Coagulograma completo normal, Rx de tórax normal, Monograma normal, Gasometría arterial normal, Orina: bacterias y leucocitos abundantes, VIH

negativo y Serología no reactiva. Se decide ingresar en Medicina Interna. Al día siguiente aumento de las lesiones de la piel en todo el cuerpo predominando las lesiones vesiculosas, fiebre elevada (figura1). Al tercer día tiene toma importante del estado general, sin respuesta a la terapia específica empleada (cefazolina 4 gramos diarios e hidrocortisona 400 miligramos al día) por lo que se decide su traslado a la Unidad de Cuidados Intensivos del centro. En sala se indicó Rocephín y Vancomicina a dosis convencionales, tratamiento con inmunoglobulina (IGIV) a dosis de 0,4g/kg/día, i.v., por cinco días. En el segundo día de tratamiento con IGIV se advirtió una mejoría en su estado general y detención en la progresión de las lesiones bulosas. Al cuarto día, desaparecieron lesiones antes mencionadas y disminuyó la extensión del exantema. Continuó con mejoría notable y se decide su egreso de la sala de UCI para dermatología y por evolución favorable se egresa del centro hospitalario.

DISCUSIÓN

En 1956, Alan Lyell acuñó el término de Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET) para describir cuadros caracterizados histológicamente por necrosis de la epidermis y clínicamente por una epidermolisis difusa, con exfoliación o formación de lesiones bulosas o ambas a la vez, además de manifestaciones no cutáneas, lo que provoca trastornos hidroelectrolíticos, de termoregulación e hipercatabolismo. ²

Su frecuencia es de 0,4 y 1,2 por millón. ⁵ Los síntomas iniciales de la NET, previos a la manifestación muco-cutánea, son fiebre y síntomas que pueden parecer una infección respiratoria alta. El exantema generalmente comienza en la cara o en la parte alta del tronco y está caracterizado por máculas eritematosas purpúricas que pueden hacerse confluentes, bulas irregulares, úlceras mucosas y enantema. ³ El compromiso ocular puede ser de moderado a severo, pudiendo llegar incluso a la ceguera. ⁵ La exposición extensa de la dermis expone al paciente a presentar infecciones, especialmente debidas a *Staphilococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa* ² las cuales constituyen la complicación más grave.

Esta entidad multisistémica puede comprometer otros aparatos, en particular respiratorio y gastrointestinal. ³ La mortalidad se reporta entre 25% y 40%, ^{3,7} siendo generalmente por infección sistémica. Los factores pronósticos más importantes son la edad avanzada, la superficie corporal comprometida, el compromiso intestinal, enfermedades subyacentes como SIDA, LES, el trasplante de médula ósea y el fenotipo HLA B12. ³ El pronóstico es independientemente de la droga causal. La NET suele asociarse con el uso de las sulfonamidas, los barbitúricos, los AINES, la difenilhidantoina, el alopurinol y la penicilina, aunque se

ha relacionado con otros muchos fármacos.^{3,8} En este estudio, el cuadro se produjo en un adulto de 21 años que había recibido penicilina rapilenta un día antes del ingreso, la reacción fue muy grave, con peligro para la vida.

El tratamiento de la NET es en líneas generales al de un gran quemado y se basa en lo siguiente: retirada inmediata del fármaco sospechosos, cuidado riguroso de la piel, aporte hidroelectrolítico, soporte nutricional y medidas asépticas para evitar sobre infecciones.⁵ En el momento actual existen diferentes tratamientos no totalmente establecidos, unos son objeto de polémicas y otros están en fase de estudios.⁹ Los corticoides son los fármacos más controvertidos en el tratamiento de la NET, a pesar de ser ampliamente utilizados,¹⁰ no existen ensayos clínicos controlados que puedan descartar los efectos beneficiosos que se les atribuyen. Se consideran tratamientos en fase de estudio la plasmaféresis, los inmunosupresores y la inmunoglobulina intravenosa.^{3,10} El tratamiento con IGIV se basa en la teoría de que la necrólisis epidérmica tóxica es debida a una alteración en los mecanismos de apoptosis de los queratinocitos.³

En conclusión, la identificación de la inmunomodulación como recurso terapéutico, el rol que está tomando la autoinmunidad en diversas enfermedades y el reciente avance en el conocimiento de la fisiopatología de la NET ha permitido plantear la intervención terapéutica con IGIV la cual, si bien se tiene corta experiencia, ha demostrado ser altamente efectiva, con resultados reproducibles y sostenidos en el tiempo, con lo que ha cambiado el pronóstico de esta enfermedad.^{3,5}

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Roujeau JC, Nelly JP, Naldi L. Medication use and the risk of Stevens-Johnson Syndrome or Toxic Epidermal Necrolysis. *N Engl J Med.* 1995; 333: 1600-7.
2. Schwartz RA. Toxic Epidermal Necrolysis. *Cutis.* 1997; 59(3):123-8.
3. Andresen MH, Boguero Y, Molgo M. Necrólisis epidérmica tóxica. Terapia en UCI con inmunoglobulinas intravenosas en un caso. *Rev Med Chile.* 2000; 128(12): 1343-8.
4. Magina S, Lisboa C, Concalves E, Conceicao F, Leal V, Mesquita J. A case of toxic epidermal necrólisis treated with intravenous immunoglobulin. *Br J Dermatol.* 2000; 142: 177-99.
5. García-Doval I, LeCleach L, Bocquet H, Otero X, Roujeau J. Toxic epidermal necrólisis and Steven-Johnson syndrome, *Arch Dermatol.* 2000; 136: 323-7.

6. De Juan Martín F, Bouthelier Moreno M, Marín Bravo MC, Melendo Jimeno J. Necrólisis epidérmica tóxica tratada con inmunoglobulina intravenosa. An Esp Pediatr. 2002; 56: 370.
7. Ruiz M. Acute disseminated epidermal necrólisis, Study of 60 cases. J Am Acad Dermatol. 1985; 13: 623-35.
8. Prendiville J. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrólisis. Adv dermatol. 2002; 18: 151-73.
9. Lipper G, Arndt K, Dover J. Recent therapeutic advances in dermatology. Jama. 2000; 283: 175-7.
10. Leyva L, Torres MJ, Posadas S, Blanca M, Besso G, O'Valle F. Anticonvulsant-induced toxic epidermal necrólisis: Monitoring the inmunologic response. J Allergy Clin Inmunol. 2000; 105:157-65.

Anexos



Figura 1 Necrolisis tóxica epidérmica