

TRABAJOS ORIGINALES

Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica: experiencia clínica en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, Lima - Perú

Stevens-Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis: clinical experience at the Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, Lima-Peru

Patricia Montesinos¹, José Catacora², Zoila García², Juan Cavero²,
John García², Daniel Manrique², Rosa Yataco², Raquel Ruiz¹.

RESUMEN

Objetivo: Describir las características clínicas de un grupo de pacientes diagnosticados de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET).

Material y métodos: Estudio retrospectivo, transversal y descriptivo realizado en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen entre junio de 2004 y mayo del 2007. Se revisó las historias clínicas de los casos hospitalizados, recogiendo la información sobre drogas responsables, tratamiento y resultado final.

Resultados: Se estudiaron siete pacientes, cinco con diagnóstico de NET, uno con SSJ y uno con síndrome de superposición SSJ-NET. Cinco pacientes fueron mujeres y dos varones, con una edad media de 47 años. Los fármacos asociados fueron los anticonvulsivantes (fenitoína y lamotrigina) en tres pacientes, metamizol en dos, cotrimoxazol en uno y fluconazol también en uno. La mucosa oral fue afectada en todos los casos, la mucosa genital en cuatro y la mucosa conjuntival en tres. El tratamiento de elección fueron los corticoides en seis pacientes y se inició de forma rápida en cuatro, evolucionando con mínimas complicaciones y solo uno de ellos presentó secuelas oculares. Solo hubo un deceso en este grupo.

Conclusiones: El SSJ y la NET en nuestros casos fueron causados principalmente por anticonvulsivantes y metamizol, fueron tratados en su mayoría con corticosteroides sistémicos. Drogas de uso creciente como fluconazol y lamotrigina también deben considerarse entre los medicamentos de riesgo.

Palabras clave: Síndrome de Stevens-Johnson; Necrólisis epidérmica tóxica; Síndrome de Lyell; Fenitoína; Dipirona; Metamizol; Fluconazol; Cotrimoxazol; Lamotrigina.

SUMMARY

Objetivo: To describe the clinical characteristics of a group of patients diagnosed of Stevens-Johnson's syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN).

Methods: Retrospective, cross-sectional and descriptive study carried out at Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen between June, 2004 and May, 2007. The clinical files of the hospitalized cases were reviewed, gathering information about responsible drugs, treatment and final result.

Results: Seven patients were studied, five with TEN, one with SJS and one with overlapping syndrome SJS-TEN. Five patients were women and two males, with a mean age of 47 years. The related drugs were anticonvulsivants (fenitoin and lamotrigine) in three patients, metamizol in two, cotrimoxazol in one and fluconazol also in one. The oral mucosa was affected in all cases, the genital one in four and the conjunctiva in three. The treatment of election was corticoids in six patients and the beginning was rapid in four, evolving with minimal complications and only one of them presented ocular sequels. There was only one death in this group.

Conclusions: SJS and TEN in our patients were caused mainly by anticonvulsivants and metamizol, the most frequent treatment was systemic corticoids. Drugs of increasing use like fluconazol and lamotrigine also must be considered among the risk drugs.

Key words: Stevens-Johnson's syndrome; Toxic epidermal necrolysis; Lyell's syndrome; Fenitoin; Dipirone; Metamizol; Fluconazol; Cotrimoxazol; Lamotrigine.

¹ Médico Residente del Servicio de Dermatología, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen.

² Médico Asistente del Servicio de Dermatología, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen.

Correo electrónico: duna123@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET) o síndrome de Lyell son enfermedades mucocutáneas, agudas, episódicas, poco frecuentes y de gran severidad, que por lo general son desencadenadas por fármacos¹. Ambas enfermedades están íntimamente relacionadas y son casi idénticas salvo por el grado de compromiso del área de superficie corporal. Se caracterizan por la presencia de máculas, a menudo irregulares que se expanden con rapidez (lesiones en diana atípicas) y el compromiso de más de una mucosa (oral, conjuntival y anogenital). Las lesiones cutáneas a menudo se hacen confluentes y muestran un signo de Nikolsky positivo y la separación epidérmica, en la NET la erupción se fusiona hasta dar un eritema oscuro con necrosis y desprendimiento de la epidermis¹⁻³.

Los síntomas sistémicos y el compromiso de órganos internos son frecuentes y a veces severos. La tasa de mortalidad asociada a NET es significativa y puede dejar secuelas secundarias a la cicatrización de mucosas⁴⁻⁶.

El objetivo del presente estudio fue evaluar las características clínicas de un grupo de pacientes diagnosticados de SSJ y NET y reflejar la experiencia clínica del Servicio de Dermatología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen en estas patologías durante los últimos tres años.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo, transversal y descriptivo basado en la revisión de las historias clínicas en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen durante el período de junio de 2004 a mayo de 2007.

La población de estudio fueron todos los pacientes internados en el Servicio de Dermatología del HNGAI con el diagnóstico de SSJ y NET, también se incluyeron a dos pacientes internados en UCI y un paciente internado en medicina interna seguidos por dermatología mediante interconsultas hospitalarias y que fueron transferidos posteriormente a Dermatología.

La identificación de los casos se realizó a través del registro informático de egresos del HNGAI con códigos L51.1 y L51.2 correspondientes a SS-J y NET respectivamente, del libro de egresos de pacientes hospitalizados y de la copia de epicrisis de nuestro servicio. El criterio de inclusión empleado fue todo pacientes con diagnóstico clínico de SSJ y NET evaluado por un dermatólogo.

Se realizó la clasificación clínica de los pacientes según la extensión máxima del despegamiento epidérmico en tres grupos: SSJ cuando la afectación de la superficie corporal era menor del 10%, síndrome de superposición SSJ-NET cuando la afectación era del 10 al 30% y NET cuando era mayor del 30%¹⁻⁴ (**Fotografía 1**).



Fotografía 1. Necrólisis epidérmica tóxica (NET): despegamiento epidérmico mayor del 30%.

La información fue recogida en una ficha ad-hoc incluyendo la siguiente información: edad, sexo, probables agentes causales, enfermedades o condiciones patologías concomitantes, resultado de biopsia cutánea, exámenes complementarios, síntomas y signos de compromiso sistémico, porcentaje del área de superficie corporal comprometida, afección de mucosas, tratamiento, rapidez en el inicio de tratamiento, evolución, días de estancia hospitalaria y complicaciones.

La determinación del agente causal (fármaco sospechoso) se realizó teniendo en cuenta los fármacos administrados dentro de las cuatro semanas previas a la aparición del cuadro y se descartaron los fármacos que el paciente ya consumía desde hacía meses o años.

RESULTADOS

Basado en los criterios mencionados, se encontró un total de siete casos, cinco pacientes con diagnóstico de NET, un paciente con SSJ y uno con superposición SSJ-NET. De ellos cinco pacientes fueron mujeres y dos varones, con una edad media de 47 años.

En cuanto a la etiología, los fármacos asociados fueron los antiepilépticos en tres casos (fenitoína en dos y lamotrigina en uno), seguido por los AINES, dipirona o metamizol en dos casos, cotrimoxazol fue atribuido a un caso (**Fotografía 2**) y fluconazol a otro (**Fotografía 3 y 4**).



Fotografía 2. Síndrome de Stevens - Johnson por clotrimoxazol.



Fotografía 3. Severo compromiso facial en un paciente con NET atribuida al fluconazol.



Fotografía 5. Paciente con NET atribuida a lamotrigina.



Fotografía 4. Severo compromiso general en el paciente con NET atribuido al fluconazol.



Fotografía 6. Paciente con carcinoma de pulmón (estadio IV) y metástasis cerebrales que recibió fenitoína y presentó SSJ-NET.

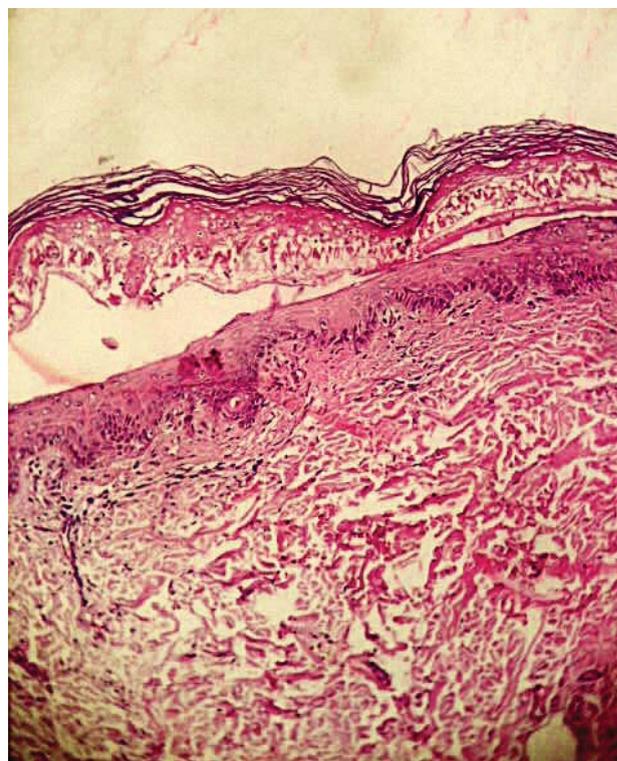
En cuanto a la patología de fondo, destacaron una paciente con lupus eritematoso sistémico que recibió dipirona, una paciente con insuficiencia renal crónica que recibió también dipirona, una paciente con trastorno depresivo moderado motivo por el cual se le indicó lamotrigina (**Fotografía 5**), y dos pacientes recibieron fenitoína, una con diagnóstico de carcinoma de pulmón en estadio IV con metástasis cerebral (**Fotografía 6**) que también había recibido radioterapia y otro por malformación arterio-venosa (**Tabla I**).

Tabla I. Características generales, antecedentes y exámenes diagnósticos.

Nº	Diagnóstico	Edad	Sexo	Fármaco sospechoso	Enfermedad de fondo	Exámenes complementarios	Biopsia de piel
1	NET	44	F	Fluconazol	Metrorragia, hipermenorrea, anemia leve	Hipoalbuminemia, enzimas hepáticas alteradas	NET
2	SSJ	79	M	Cotrimoxazol	TBC pleural hace 30 años	PCR elevado	SSJ
3	NET	40	F	Lamotrigina	Vértigo paroxístico benigno, trastorno depresivo moderado, migraña	Enzimas hepáticas alteradas, linfopenia, PCR elevado, cultivo piel: <i>P. areuginosa</i>	NET
4	NET	42	F	Metamizol	Hipertensión arterial, insuficiencia renal crónica, gastritis	Anemia crónica, VSG y PCR elevadas, leucopenia, urea y creatinina elevadas	No se realizó
5	NET	54	F	Fenitoína	Cáncer de pulmón, metástasis cerebral	Hipoalbuminemia, enzimas hepáticas alteradas, leucopenia, anemia	NET
6	SSJ-NET	40	M	Fenitoína	Malformación AV cerebral, hematoma intracerebral, DCV con secuela (disartria)	Enzimas hepáticas alteradas	Compatible con NET
7	NET	29	F	Metamizol	Lupus eritematoso sistémico, ITU	Hipoalbuminemia, VSG y PCR elevadas	NET

El hallazgo analítico de laboratorio de mayor frecuencia fue la hipoproteïnemia (cuatro pacientes), seguido de elevación de las enzimas hepáticas (tres pacientes). En los seis pacientes que se les practicó biopsia cutánea el diagnóstico clínico fue corroborado (**Fotografía 7**).

Seis de los pacientes presentaron evidencia de compromiso sistémico: dos presentaron fiebre, cinco disfagia (quienes fueron evaluados por la Unidad de Soporte Nutricional recibiendo dos de ellos nutrición parenteral por intolerancia oral), uno signos de insuficiencia respiratoria y otro deterioro de la función renal. En cuanto al compromiso de mucosas, la oral fue afectada en todos los casos, la genital en cuatro y la conjuntiva en tres (**Tabla II**).



Fotografía 7. Infiltrado inflamatorio L-H con exocitosis, degeneración balonzante, formación de ampollas epidérmicas y presencia de queratinocitos necróticos. H-E 10x.

Tabla II. Manifestaciones clínicas de los pacientes.

Nº	Diagnóstico	Clínica sistémica	Examen de piel	Compromiso de mucosas
1	NET	Disfagia con intolerancia oral	Dianas atípicas maculares eritematovioláceas confluentes, Nikolsky +, despegamiento epidérmico 40%	Oral, conjuntival, genital
2	SSJ	No presentó	Dianas atípicas, ampollas, Nikolsky +, despegamiento epidérmico 7%	Oral, genital
3	NET	Disfagia con intolerancia oral	Dianas atípicas maculares eritematovioláceas confluentes, ampollas, Nikolsky +, despegamiento epidérmico >35%	Oral, genital
4	NET	Disfagia con intolerancia oral, fiebre	Ampollas, Nikolsky+, despegamiento epidérmico 40%	Oral
5	NET	Disfagia con intolerancia oral, disnea, fiebre, taquicardia	Dianas atípicas maculares eritematovioláceas confluentes, ampollas en tronco y extremidades superiores, Nikolsky +, despegamiento epidérmico 50%	Oral, conjuntival
6	SSJ-NET	Disfagia con intolerancia oral, fiebre, artralgias, mialgias	Dianas atípicas, ampollas, Nikolsky+, despegamiento epidérmico 20%	Oral, conjuntival, genital
7	NET	Fiebre	Maculares eritemato violáceas confluentes, ampollas, Nikolsky+, despegamiento epidérmico 40%	Oral

El tratamiento de elección fueron los corticoides en seis pacientes y se inició de forma rápida en un cuatro, evolucionando con mínimas complicaciones y ninguna secuela (**Tabla III**).

Tabla III. Tratamiento, evolución y complicaciones.

Nº	Diagnóstico	Tratamiento	Inicio de tratamiento	Evolución y complicaciones	Estancia hospitalaria
1	NET	Corticoides sistémicos, heparina, antibióticos parenterales, soporte nutricional, cuidados locales	Octavo día	Queratoconjuntivitis, síndrome conjuntivo cicatricial	5 semanas
2	SSJ	Corticoides sistémicos, cuidados locales	Segundo día	Favorable, sin secuelas	12 días
3	NET	Corticoides sistémicos, cuidados locales	Primer día	Conjuntivitis secundaria, sin secuelas	23 días
4	NET	Corticoides sistémicos, soporte nutricional, antibióticos parenterales, cuidados locales	Cuarto día	Otitis media aguda, rinosinusitis, sepsis	Falleció
5	NET	Corticoides sistémicos, cuidados locales	Segundo día	Queratoconjuntivitis, sin secuelas	20 días
6	SSJ-NET	Cuidados locales	Tercer día	Conjuntivitis aguda, sin secuelas	11 días
7	NET	Corticoides sistémicos, cuidados locales	Segundo día	Conjuntivitis aguda, sin secuelas	22 días

Una paciente con diagnóstico de NET e IRC desarrolló sepsis y tuvo un desenlace fatal, lo que constituye una mortalidad global de 14.3% y una mortalidad para NET del 20%. El resto de pacientes fueron dados de alta tras un estancia media hospitalaria de 19.8 días. Una paciente presentó NET inducida por fluconazol, desarrolló complicaciones con bacteriemia por *Staphylococcus aureus* y fue la única a la que se le inició tratamiento con corticoides de forma muy tardía presentando secuelas posteriores en forma de sinequias palpebrales (**Fotografía 8**) y linguales (**Fotografía 9**).



Fotografía 8. Sinequias palpebrales en la paciente con NET por fluconazol.



Fotografía 9. Compromiso lingual en la misma paciente.

DISCUSIÓN

El SSJ y la NET son patologías dermatológicas mucocutáneas agudas y severas poco frecuentes que asocian una importante morbilidad y mortalidad, y que por lo general son desencadenados por fármacos (80 a 95% de los casos de NET y más de 50% de los casos de SSJ) y en raros casos por infecciones¹⁻⁴.

Se estima que la incidencia de SSJ es de 0.4-1.2 casos por millón de habitantes por año y para la NET de 1.2-6.0 casos por millón de habitantes por año². El complejo SSJ-NET se observa en todo el mundo y es dos veces más frecuente en las mujeres que en los hombres^{4,7}, lo que se confirmó en este estudio al encontrarse afectados cinco pacientes mujeres y dos varones.

En la actualidad es difícil establecer una frontera definida entre el complejo SSJ-NET y las formas más severas de eritema multiforme. La extensión máxima del despegamiento epidérmico es el criterio fundamental que permite clasificar a los pacientes en tres grupos: SSJ cuando la afectación de la superficie corporal es menor del 10%, síndrome de superposición SSJ-NET del 10 al 30% y NET cuando es mayor del 30%¹⁻⁴. Nosotros encontramos cinco pacientes con diagnóstico de NET, un paciente con SSJ y un paciente con síndrome de superposición SSJ-NET.

Dentro de los fármacos más frecuentemente implicados son los antibióticos (sulfonamidas) como el trimetropin-sulfametoxazol, seguidos de los antiepilépticos, los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y el alopurinol¹⁻⁶. En el presente estudio el grupo mayor lo constituyeron los antiepilépticos en tres pacientes, siendo el agente causal más frecuente la fenitoína en dos pacientes.

Afortunadamente estas reacciones medicamentosas son raras. La mortalidad oscila entre el 30 y 35% en el caso de la NET, entre el 10 y 15 % en los casos de superposición SSJ-NET y aproximadamente el 5% en el SSJ^{3,4,7}. En nuestro estudio se encontró una mortalidad global del 14.3% y una mortalidad para la NET del 20% que es menor a lo publicado en la literatura mundial.

Los pacientes que tienen mayor riesgo son los inmunocomprometidos, pacientes infectados con HIV (aumenta el riesgo tres veces en comparación a la población general), portadores de enfermedades autoinmunes como LES y aquellos con tumores que reciben radioterapia y fármacos antiepilépticos simultáneamente, siendo la principal causa de muerte la sepsis⁸⁻¹⁰. En este estudio encontramos una paciente con LES, que presentó en dos oportunidades NET por metamizol, una paciente con IRC y anemia moderada que fue la única que falleció, y una paciente con cáncer de pulmón en estadio IV con metástasis cerebral que recibió radioterapia y luego fenitoína como tratamiento preventivo de convulsiones.

Un paciente con SSJ o NET debe de ser internado en un centro hospitalario y aunque se recomienda la derivación a una Unidad de Cuidados Intensivos o a una Unidad de Quemados, no es obligatorio salvo en los casos de enfermedad muy extensa o con complicaciones severas.

El manejo de estos pacientes debe ser rápido, debe hacerse un diagnóstico temprano con el reconocimiento y la retirada precoz del agente causal, es decir interrumpir el tratamiento con fármacos potencialmente causales que es esencial para un resultado favorable. La morbilidad y la mortalidad

aumentan si el fármaco culpable es retirado tardíamente. El tratamiento de estos pacientes es similar al de los grandes quemados, pueden presentar alteración hidroelectrolítica, bacteriemia, hipercatabolismo y en ocasiones síndrome de distrés respiratorio del adulto.

No hay un régimen terapéutico universalmente aceptado por lo que se ha propuesto diversas modalidades terapéuticas, tales como los glucocorticoides, inmunoglobulinas, plasmáféresis, ciclofosfamida, ciclosporina y otros, con la finalidad de interrumpir la progresión del trastorno, limitar el grado de necrosis cutánea y reducir la severidad de las secuelas¹²⁻¹⁵.

Los glucocorticoides han sido la piedra fundamental en el tratamiento de SSJ y NET, pero en los últimos años su uso ha sido controversial. Según la mayor parte de autores los corticosteroides sistémicos constituyen una ventaja no probada en formas tempranas y son claramente deletéreos en formas tardías de SSJ y NET¹⁶.

Es importante remarcar que los pacientes en quienes se retiró de forma precoz el fármaco sospechoso y se inició tratamiento con corticoides de forma rápida, evolucionaron favorablemente y no presentaron secuelas cicatriciales posteriores, que son las complicaciones más importantes de estas dos enfermedades.

En este estudio encontramos a una paciente que fue referida de una clínica particular, que desencadenó NET asociado a fluconazol y en quien no se identificó el agente causal al inicio, por lo que el retiro del agente causal y el inicio del tratamiento fueron de forma tardía presentando secuelas cicatriciales en ambos ojos.

La patogenia de estas reacciones medicamentosas aún permanece en parte desconocida y ningún tratamiento específico se ha demostrado claramente beneficioso, por lo que el tratamiento médico óptimo requiere un diagnóstico precoz, interrupción inmediata del fármaco sospechoso y el inicio rápido del tratamiento hospitalario en especial las medidas de sostén.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. CHAVE TA, MORTIMER NJ, SLADDEN MJ, HALL AP, HUTCHINSON PE. Toxic epidermal necrolysis: current evidence, practical management and future directions. *Br J of Dermatol.* 2005;153:241-253.
2. GHISLAIN PD, ROUJEAU JC. Treatment of severe drug reactions: Stevens-Johnson Syndrome, Toxic Epidermal Necrolysis and Hypersensitivity syndrome. *Dermatology Online Journal.* 2002;8(1):5.
3. FREEDBERG, EISEN, WOLFF, AUSTEN, GOLDSMITH, KATZ. *Fitzpatrick Dermatología en Medicina General.* 6ta Edición. 2003; Volumen I. p. 623-634.
4. ODOM RB, JAMES WD, BERGER TG. *Andrews Dermatología Clínica.* 2004. Volumen I. p.136-139.
5. WOLF R, MATZ H, MARCOS B, ORION E. Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms vs toxic epidermal necrolysis: the dilemma of classification. *Clin Dermatol.* 2005;23:311-314.
6. SCHULZ JT, SHERIDAN RL, RYAN CM, MACKOOL B, TOMPKINS RG. A 10-year experience with toxic epidermal necrolysis. *J Burn Care Rehabil.* 2000;21:199-204.
7. PALMIERI TL, GREENHALGH DG, SAFFLE JR, SPENCE RJ, PECK MD, JENG JC, et al. A multicenter review of toxic epidermal necrolysis treated in U.S. burn centers at the end of the twentieth century. *J Burn Care Rehabil.* 2002;23:87-96.
8. UZUM K, CAKSEN H, GUNDUZ Z, USTUNBAS HB, KANDEMIR O. A fatal case of toxic epidermal necrolysis associated with liver cirrhosis. *J Emerg Med.* 2003;24:92-3.
9. MASIA M, GUTIERREZ F, JIMENO A, NAVARRO A, BORRAS J, MATARREDONA J, et al. Fulminant hepatitis and fatal toxic epidermal necrolysis (Lyell disease) coincident with clarithromycin administration in an alcoholic patient receiving disulfiram therapy. *Arch Intern Med.* 2002;162:474-6.
10. YOSSEPOWITCH O, AMIR G, SAFADI R, LOSSOS I. Ischemic hepatitis associated with toxic epidermal necrolysis in a cirrhotic patient treated with cefuroxime. *Eur J Med Res.* 1997;2:182-4.
11. BACHOT N, REVUZ J, ROUJEAU JC. Intravenous immunoglobulin treatment for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a prospective non comparative study showing no benefit on mortality or progression. *Arch Dermatol.* 2003;139:33-6.
12. PRINS C, KERDEL FA, PADILLA RS, HUNZIKER T, CHIMENTI S, VIARD I, et al. Treatment of toxic epidermal necrolysis with high-dose i.v. immunoglobulin: multicenter retrospective analysis of 48 consecutive cases. *Arch Dermatol.* 2003;139:26-32.
13. TRENT JT, KIRSNER RS, ROMANELLI P, YERDEL FA. Analysis of intravenous immunoglobulin for the treatment of toxic epidermal necrolysis using SCORTEN: the University of Miami experience. *Arch Dermatol.* 2003;139:39-43.
14. PIRRUNG MK. Management of toxic epidermal necrolysis. *J Intraven Nurs.* 2001;24:107-12.
15. GARCIA-DOVAL I, LECLEACH L, BOCQUET H. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: does early withdrawal of causative drugs decrease the risk of death? *Arch Dermatol.* 2000;136:323-7.
16. TRIPATHI A, DITTO AM, GRAMMER LC, GREENBERGER PA, MCGRATH KG, ZEISS CR, et al. Corticosteroid therapy in an additional 13 cases of Stevens-Johnson syndrome: a total series of 67 cases. *Allergy Asthma Proc.* 2000;21:101-105.