

Alfonso Estrella-Alonso¹, José Antonio Aramburu^{1,2}, Mercedes Yolanda González-Ruiz^{1,2}, Lucía Cachafeiro³, Manuel Sánchez Sánchez², José A. Lorente^{1,2,4}

Necrolisis epidérmica tóxica: un paradigma de enfermedad crítica

Toxic epidermal necrolysis: a paradigm of critical illness

1. Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Universitario de Getafe - Madrid, Spain.
2. Universidad Europea - Madrid, Spain.
3. Hospital Universitario La Paz-Cantoblanco-Carlos III, Instituto de investigación IdiPaz - Madrid, Spain.
4. CIBER de Enfermedades Respiratorias - Madrid, Spain.

RESUMEN

La necrolisis epidérmica tóxica es una reacción cutánea adversa de tipo inmunológico secundaria en la mayor parte de los casos a la administración de un fármaco. La necrolisis epidérmica tóxica, el síndrome de Steven Johnson y el eritema exudativo multiforme forman parte del mismo espectro de enfermedad. La mortalidad de la necrolisis epidérmica tóxica es alrededor del 30%. La fisiopatología de la necrolisis epidérmica tóxica es semejante en muchos aspectos a la de las quemaduras dérmicas superficiales. La afectación mucosa del epitelio ocular y genital se asocia con secuelas graves si no se trata de forma temprana. Se acepta en general que los pacientes con necrolisis epidérmica tóxica son tratados mejor en unidades de grandes quemados, donde existe experiencia en el manejo de enfermos con pérdida cutánea extensa. El tratamiento es de soporte, eliminación y cobertura con derivados biosintéticos de

la piel de las zonas afectadas, tratamiento de la afectación mucosa, y tratamiento inmunosupresor específico. De los tratamientos ensayados sólo se usa actualmente en la mayor parte de los centros la inmunoglobulina G y la ciclosporina A, aun cuando no existe evidencia sólida para recomendar ningún tratamiento específico. Entre los aspectos particulares del tratamiento de esta enfermedad se encuentra la prevención de secuelas relacionadas con la formación de sinequias, los cuidados oculares para prevenir secuelas graves que pueden conducir a la ceguera, y el tratamiento específico inmunosupresor. Un mejor conocimiento de los principios del manejo de la necrolisis epidérmica tóxica llevará a un mejor manejo de la enfermedad, a una mayor supervivencia y una menor prevalencia de las secuelas.

Descriptor: Quemaduras; Unidades de quemados; Ciclosporina; Inmunoglobulinas; Síndrome de Stevens-Johnson

Conflictos de interés: Ninguno.

Fondos: Fondos FEDER Instituto de Salud Carlos III FIS 15/01942

Presentado el 5 de marzo de 2017
Aceptado el 5 de abril de 2017

Autor para la correspondencia:

José A. Lorente
Carretera de Toledo, km 12.500
Madrid 28035
Spain
E-mail: joseangel.lorente@salud.madrid.org

Editor responsable: Thiago Costa Lisboa

DOI: 10.5935/0103-507X.20170075

INTRODUCCIÓN

La necrolisis epidérmica tóxica (NET) es una reacción cutánea adversa grave consistente en necrosis generalizada de queratinocitos en el contexto de una activación inmune inapropiada por ciertos medicamentos o sus metabolitos. A pesar de un mejor conocimiento de la fisiopatología y de avances importantes en el tratamiento farmacológico de esta enfermedad, la mortalidad continúa siendo elevada. Avances recientes relacionados con una mejor comprensión de la fisiopatología y con la identificación de tratamientos eficaces justifican la presente revisión. La gravedad y el riesgo de disfunción multiorgánica de la NET exigen un manejo por especialistas en el enfermo crítico con pérdida cutánea extensa, como son los que atienden a enfermos grandes quemados. Por eso, los avances aquí revisados son pertinentes para el médico intensivista. En la

presente revisión narrativa se analiza en profundidad el concepto, patogénesis, fisiopatología, y manejo de la NET.

Definición, incidencia y epidemiología de la necrolisis epidérmica tóxica

La NET se clasifica dentro del grupo de las enfermedades ampollosas agudas (Tabla 1). Se caracteriza por una activación inmune inapropiada en respuesta a ciertos medicamentos o sus metabolitos. La separación entre la epidermis y la dermis origina formación de ampollas y descamación epidérmica (Figura 1). Descrita por Lyell en 1956⁽¹⁾ como una enfermedad similar a las escaldaduras, fue inicialmente atribuida a infecciones estafilocócicas y a medicamentos. Posteriormente se comprobó que la escaldadura estafilocócica y la NET eran entidades diferentes, con etiopatogenia y causas distintas.^(1,2)

En 1993, Bastuji-Garin et al.⁽³⁾ definieron que el eritema exudativo multiforme consiste en erosiones de la mucosas y patrones característicos de lesiones cutáneas: (a) lesiones típicas, con apariencia anular concéntrica “en iris” o “en diana”, con o sin formación de ampollas, y lesiones eritematosas o purpúricas; (b) lesiones atípicas, redondas, reminiscentes de eritema polimorfo papular pero con sólo dos zonas y límites mal definidos, con distribución simétrica y preferiblemente acral.

El síndrome de Stevens Johnson (SSJ) se caracteriza por erosiones de mucosas, y lesiones ampollosas y máculas purpúricas generalizadas, planas y siempre con tendencia a la simetría, a menudo confluentes, con el signo de desprendimiento de Nikolsky positivo. El SSJ se presenta con desprendimiento epidérmico que afecta a < 10% de la superficie corporal, mientras que la afectación del 10% - 30% de la superficie corporal define al síndrome de solapamiento SSJ/NET.

El eritema exudativo multiforme incluye casos post-infección o relacionados con la exposición a fármacos, y presenta una baja morbilidad y mortalidad. El SSJ es un trastorno adverso relacionado con fármacos, y presenta una mayor gravedad y una mortalidad significativa. La NET es la forma más grave del espectro de la enfermedad. Presenta una incidencia de 0,4 a 1,9 por millón de habitantes por año. La incidencia total combinada de síndrome SSJ, síndrome de solapamiento y NET se estima en 2 - 7 casos por millón de habitantes por año.^(2,4) Es ligeramente más frecuente en mujeres, con una razón mujer/hombre de 1,7.

El eritema exudativo multiforme, el SSJ, la NET, y una forma intermedia denominada síndrome de solapamiento (*overlap syndrome*) forman parte del mismo espectro de enfermedad (Tabla 1).

Tabla 1 - Clasificación de las lesiones ampollosas exfoliativas según Bastuji-Garin et al.⁽³⁾

Reacción	Eritema multiforme bulloso	Síndrome de Stevens-Johnson	Síndrome de superposición	NET con manchas (eritema purpúrico)	NET sin manchas
Desprendimiento (%)	< 10	< 10	10 - 30	> 30	> 10
Lesiones típicas	Si	No	No	No	No
Lesiones atípicas	Sobre-elevadas	Planas	Planas	Planas	-
Manchas	No	Si	Si	Si	No

NET - necrolisis epidérmica tóxica.

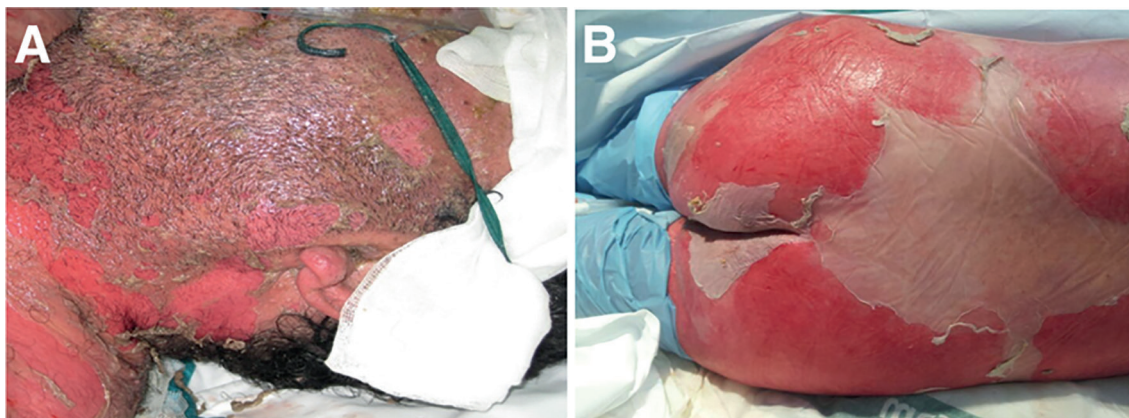


Figura 1 - Lesiones cutáneas de la necrolisis epidérmica tóxica. Se aprecia la pérdida del epitelio en una superficie extensa debida a despegamiento dermo-epidérmico.

La NET se asocia a estados de inmunosupresión (e.g., trasplante de médula ósea); infección por VIH; conectivopatías; y malignidad (leucemias, linfomas y tumores sólidos).⁽⁵⁻⁷⁾ En España se diagnostican alrededor de unos 50 - 60 casos al año (incidencia aproximada de 0,93 - 1,89 por millón de habitantes y año).

Pronóstico

En una revisión sistemática la mortalidad de 708 enfermos con NET fue de 30%. La sepsis complicada con fallo multiorgánico es la causa más común de muerte.⁽⁸⁾

Recientemente se ha desarrollado un score (SCORTEN) que permite evaluar la gravedad y predecir la mortalidad de la NET de acuerdo con 7 *items* fáciles de medir,⁽⁹⁾ y se ha validado para estimar la mortalidad en los días 1 y 3 de ingreso.⁽¹⁰⁾ La mortalidad se relaciona con la puntuación del score (Tabla 2).⁽⁹⁾ Hay que señalar que debido a avances en el manejo de la NET es posible que el SCORTEN sobreestime la mortalidad en centros con experiencia.

Tabla 2 - Factores pronósticos de la necrosis epidérmica tóxica (score SCORTEN)*

Crterios: 1 punto por cada condición
Edad > 40 años de edad
Frecuencia cardíaca > 120 latidos por minuto
Diagnóstico de malignidad
Desprendimiento epidérmico > 10% de la superficie corporal el día 1 de ingreso
Nitrógeno ureico en sangre > 28mg/dL
Glucosa > 252mg/dL
Bicarbonato < 20mEq/L
Puntuación total (tasa de mortalidad): 0 - 1 (3,2%); 2 (12,2%); 3 (35,5%); 4 (58%, 3%); > 5 (90,0%)

* Adaptado de: Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocchi M, Roujeau JC, Revuz J, Wolkenstein P. SCORTEN: a severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol.* 2000;115(2):149-53.⁽⁹⁾

Etiología

La causa de la NET es una respuesta inmune a la exposición a fármacos o sus metabolitos mediada por linfocitos. Se han descrito casos tras vacunación contra sarampión-parotiditis-rubeola (triple vírica),⁽¹¹⁾ infección por *Mycoplasma pneumoniae*⁽¹²⁾ y por virus del dengue, tras reactivación de infección por citomegalovirus, y después de la administración de agentes de contraste. No obstante, la gran mayoría de los casos se encuentran relacionadas con hipersensibilidad a fármacos (Tabla 3).⁽¹³⁾ Existen también formas idiopáticas, desencadenadas por tóxicos o que se desarrollan como manifestación de la enfermedad injerto contra huésped.⁽¹⁴⁾

El aumento del riesgo se limita en gran medida a los 2 primeros meses tras iniciar el nuevo de tratamiento. En aproximadamente 20% - 25% de los casos, y probablemente una proporción aún mayor de los casos pediátricos, no se encuentra claramente un medicamento responsable.^(3,4)

Patogenia

La NET consiste en una necrosis y desprendimiento de la epidermis generalizado debida a apoptosis de queratinocitos inducida por un mecanismo inmune, con un sustrato genético en ciertas poblaciones étnicas. Los principales inductores de la apoptosis de queratinocitos son las células T CD8+ y citotóxicas (CLT), junto con las células *natural killer* (NK). Varias proteínas citotóxicas y citoquinas (como el Fas ligando soluble, perforina/granzima, y factor de necrosis tumoral [TNF] alfa, y el TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) se han propuesto como mediadores de la extensa apoptosis de queratinocitos.⁽¹⁵⁻¹⁷⁾ La granulinsina, una proteína citolítica que se encuentra en las CLT y las NK, desempeña un papel clave en la patogénesis. Recientemente, las especies reactivas de oxígeno (ROS) formadas dentro de los queratinocitos también han sido implicadas. Se cree que el daño intracelular por ROS precede a la activación de los sistemas Protocoloapoptóticos.^(16,17)

Síndrome de Stevens Johnson y NET presentan un componente genético. El fenotipo del antígeno HLA-B12 se asocia con una mayor incidencia de NET. La reacción a las sulfamidas se asocia con A29, B12 y DR7, mientras que la reacción a los derivados del oxicam se asocia con A2 y B2.^(15,16)

Se han implicado los siguientes mecanismos en la patogenia de la NET:⁽¹⁵⁾ (a) reacción de hipersensibilidad retardada tipo IV; (b) citotoxicidad contra los queratinocitos mediada por alguna sustancia linfocítica; (c) reacción citotóxica tipo II; y (d) necrólisis no mediada inmunológicamente. Estos factores, en conjunción con una predisposición a la infección o cierta susceptibilidad genética, son los considerados actualmente en la patogenia de la NET. Se ha sugerido que los queratinocitos metabolizan anormalmente el agente responsable, produciendo un metabolito que se une con la molécula HLA en la superficie celular, y es reconocido por linfocitos citotóxicos. Estos linfocitos migran dentro de la epidermis, reaccionan con los queratinocitos y causan necrólisis epidérmica.

El infiltrado epidérmico y dermoepidérmico corresponde a linfocitos T CD8, y el infiltrado dérmico a linfocitos T CD4. Se han observado células linfoides dendríticas

Tabla 3 - Medicamentos asociados a riesgo de síndrome de Stevens-Johnson/necrolisis epidérmica tóxica (estudio EuroSCAR)⁽¹³⁾

Riesgo alto confirmado	Riesgo bajo	Riesgo potencial (requiere mayor evidencia)	Riesgo no determinado
Neviparina	Sertralina	Pantoprazol	Estatinas
Lamotrigina	Ácido acético	Corticoides	Sulfonamidas diuréticos y antidiabéticos
Carbamazepina	AINEs	Pirazolonas	B-bloqueantes
Fenitoina	Macrólidos	Ácido acetilsalicílico	Inhibidores de la ECA
Fenobarbital	Quinolonas	Tramadol	Bloqueantes de los canales del Ca ²⁺
Cotrimoxazol y otras sulfamidas	Cefalosporinas	Nimesulide	Diuréticos tiazidas
Sulfasalazina	Tetraciclinas	Paracetamol	Furosemida
Alopurinol	Aminopenicilinas	Ibuprofeno	Insulina
Oxicam y otros AINEs			Acido propiónico AINEs
			Otros inhibidores de la bomba de protones
			Otros recaptadores de serotonina

AINEs - antiinflamatorios no esteroideos; ECA - enzima convertidora de la angiotensina; Ca²⁺ - calcio.

opuestas a macrófagos dañados y a queratinocitos necróticos. En el punto de contacto con estos últimos, la membrana plasmática está ausente. También se ha observado una expresión aberrante de HLA-DR en los queratinocitos, fenómeno observado en otras enfermedades cutáneas inflamatorias.

Fisiopatología

La fisiopatología de la NET se explica por (i) la pérdida cutánea extensa; (ii) la respuesta inflamatoria sistémica; (iii) la afectación mucosa.^(18,19)

Primero, la pérdida cutánea extensa se asocia a pérdida masiva de fluidos. El paciente puede presentar fracaso renal agudo pre-renal, alteraciones electrolíticas (hipernatremia grave), signos de hipoperfusión tisular (hipotensión, acidosis hiperlactatémica), y shock, precisando resucitación agresiva con fluidos (*vide infra*). La pérdida cutánea extensa también se asocia con una pérdida de la función de barrera a las infecciones y a un aumento del riesgo de infección y sepsis por microorganismos que colonizan la piel.

Segundo, la respuesta inflamatoria local se asocia con liberación de citocinas a la circulación y una respuesta inflamatoria sistémica, caracterizada por taquicardia, taquipnea, fiebre y leucocitosis. Esta situación de respuesta inflamatoria sistémica, de forma semejante a la observada en otras condiciones en el enfermo crítico, se asocia con hipermetabolismo, inmunoparálisis y riesgo de infección, y riesgo de disfunción secuencial de órganos.

Tercero, la afectación de la mucosa orofaríngea y bronquial conduce a formación de restos epiteliales, disfagia, dificultad para eliminar las secreciones, formación de

atelectasis e insuficiencia respiratoria aguda. En este contexto, es posible que el paciente requiera ventilación mecánica y se encuentre, por tanto, en riesgo de presentar las complicaciones asociadas con el soporte ventilatorio.

Manifestaciones clínicas

El curso clínico característico de la NET transcurre en 3 fases: período prodrómico, período de necrolisis y período de reepitelización.

Fase prodrómica

La afectación cutánea en la NET es precedida por un pródromo de manifestación sistémica que incluye fiebre, tos, rinorrea, conjuntivitis, anorexia y malestar general. La duración de esta fase es de 48 - 72 horas, pero puede prolongarse semanas. Generalmente se presenta 1 - 3 semanas después de la ingesta o aplicación del medicamento sospechoso. Tras el pródromo comienzan los signos en las membranas mucosas (ojos, boca, nariz y genitales) en un 90% de los casos.^(3,6)

Período de necrolisis

Aparece un exantema macular doloroso de forma súbita, con sensación de dolor y quemazón. Inicialmente, estas erupciones se distribuyen simétricamente en la cara y parte superior del tronco, respetando generalmente el cuero cabelludo. La erupción se extiende rápidamente y alcanza su máximo en cuatro días, a veces en horas. Las lesiones se hacen confluentes, y se transforman en un eritema difuso que respeta curiosamente las zonas de presión con la ropa. Junto con la erupción generalizada oscura y eritematosa

aparecen ampollas y flictenas. En las zonas eritematosas la epidermis se desprende al mínimo roce o con la presión digital (signo de Nikolsky). El proceso es más severo en los lugares sometidos a presión o traumatismo como el dorso o las nalgas. El desprendimiento epidérmico puede progresar durante 5 - 7 días, tras los cuales se produce un período variable de re-epitelización (normalmente 1 - 3 semanas).^(3,6,20)

Afectación mucosa

Las lesiones de las mucosas aparecen en el 90-95% de los pacientes (Figura 2). En una tercera parte de ellos, la mucositis puede preceder a las lesiones de la piel por unos pocos días. Las lesiones mucosas asientan por orden de frecuencia en orofaringe, ojos, genitales y ano, y más raramente en nariz, esófago, tráquea y bronquios. En más de la mitad de los pacientes existe afectación de tres mucosas simultáneas, siendo rara la afectación única (sólo un 15% de los pacientes). No existe una correlación entre la severidad de las lesiones mucosas y la extensión de las lesiones cutáneas.^(3,20)

La afectación de las diferentes mucosas conduce a la formación de sinequias, con disfunción y dolor, que han de ser prevenidas. El paciente puede presentar conjuntivitis purulenta, mucositis de la boca y del área genital, y denudación completa de la mucosa gastrointestinal, respiratoria y genitourinaria. La afectación vulvovaginal o la balanopostitis pueden conducir a retención urinaria y estenosis vaginal o del canal vaginal.^(3,20)

La afectación ocular cursa con fotofobia, dolor y pérdida de la visión. La afectación ocular incluye queratitis, infección y pérdida permanente de la visión.^(21,22)

Periodo de re-epitelización

El período de re-epitelización se prolonga entre una y tres semanas, en función de la extensión y la gravedad del cuadro clínico. Las hiper e hipopigmentaciones ocurren en prácticamente todos los pacientes. Las uñas se caen con frecuencia (onicomadesis) y al crecer nuevamente pueden desarrollar deformidades que generalmente no se asocian a incapacidad funcional significativa. En ocasiones se pierden de forma permanente.

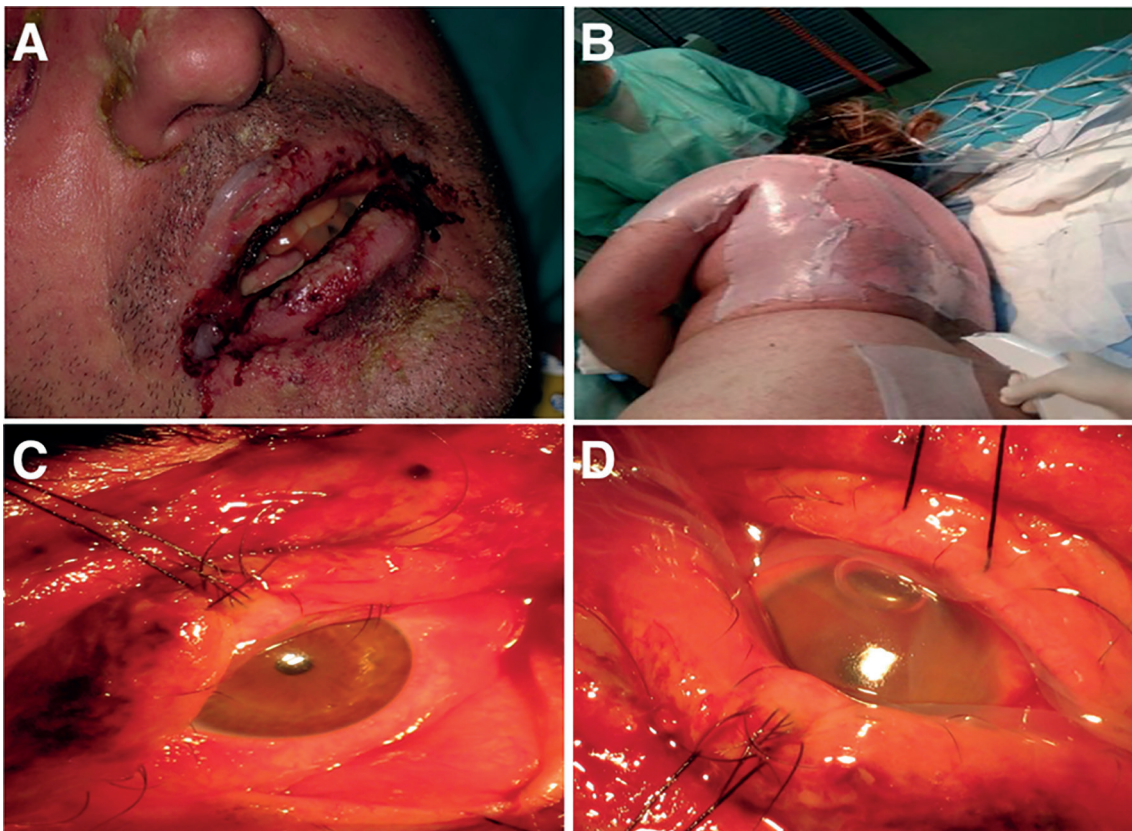


Figura 2 - Afectación mucosa en la necrosis epidérmica tóxica y cobertura cutánea. A) Afectación de la mucosa oral y labial. B) Cobertura cutánea con láminas de Biobrane®. Como parte del tratamiento de soporte, la cobertura de las zonas denudadas disminuye la pérdida de fluidos y de calor desde la dermis expuesta. C) Afectación de la superficie ocular. D) Tratamiento con membrana amniótica.

Histología

Las secciones de piel afectadas de NET muestran apoptosis generalizada de queratinocitos y necrosis celular parcheada y confluyente en la epidermis; separación de la unión dermo-epidérmica con formación de ampollas subepidérmicas; e infiltrado mononuclear discreto con escasa cantidad de eosinófilos en la dermis, que corresponde a CLT, algunos de los cuales se encuentran en contacto íntimo con queratinocitos necrosados, tal y como se ve en la enfermedad injerto contra huésped (satelitis pericelular). Los anejos cutáneos pueden estar afectados aunque con menor frecuencia (Figura 3).

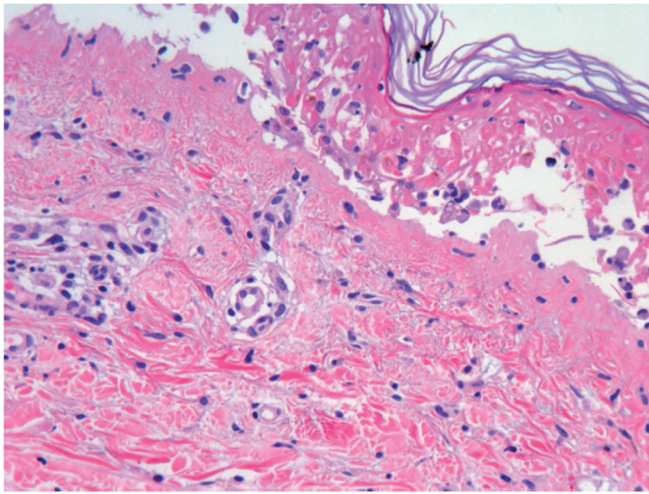


Figura 3 - Histología de la necrolisis epidérmica tóxica. Necrosis confluyente de queratinocitos epidérmicos con despegamiento dermo-epidérmico (HE x 120).

Tratamiento

La NET, en el contexto de la pérdida cutánea, se asocia con cambios sistémicos y su tratamiento debe realizarse en una unidad de grandes quemados (UGQ) por un equipo interdisciplinario compuesto por especialistas en cuidados intensivos, cirugía plástica, dermatología y oftalmología.^(23,24) Existen estudios que documentan que la supervivencia es mayor si los pacientes son trasladados de forma temprana a una UGQ.^(18,23) En una revisión retrospectiva de 199 pacientes tratados en un centro de quemados, la mortalidad fue de 32%, en comparación con 51% de los pacientes que no fueron trasladados o que fueron trasladados de forma más tardía.⁽²³⁾

El tratamiento descrito aquí se encuentra en general en línea con el recientemente propuesto con las guías del Reino Unido para el manejo de la NET.⁽²⁵⁾ El manejo se fundamenta en (i) la retirada del fármaco causante;

(ii) medidas de soporte (similares a las requeridas por enfermos con quemaduras extensas); (iii) tratamiento y prevención de las secuelas específicas de SSJ/NET; (iv) tratamiento sistémico específico de SSJ/NET (tratamiento inmunosupresor).

Medidas generales y tratamiento sistémico

La identificación y retirada precoz del agente agresor como primera medida mejora el pronóstico. De forma semejante a cualquier enfermo con pérdida cutánea extensa de otra causa (i.e, quemaduras) el paciente ha de ser monitorizado de forma adecuada y ha de recibir el tratamiento apropiado en la UGQ: garantizar el acceso venoso, considerar la necesidad de intubación orotraqueal, y monitorización de los signos vitales. El manejo de la vía aérea puede requerir intubación traqueal en el contexto de las lesiones mucosas orofaríngeas y de la vía aérea superior e inferior, que causan dolor, retención de secreciones y dificultad respiratoria.^(18,19)

La resucitación es un aspecto de particular importancia, pues la causa más frecuente de inestabilidad hemodinámica y riesgo de shock es la pérdida de fluidos. Los criterios de la resucitación se basan en la reposición de la volemia con cristaloides de acuerdo con la diuresis del paciente. En casos complejos, en los que el paciente presenta co-morbilidad cardio-respiratoria o shock, puede ser necesaria la monitorización hemodinámica invasiva.

Las medidas de soporte son semejantes a las implementadas en el manejo de pacientes quemados: cuidado local de las heridas (siguiendo los criterios de tratamiento de las quemaduras superficiales, entre los que se encuentra la cobertura cutánea con piel biosintética o Biobrane), analgesia, soporte nutricional, y control de la temperatura (Figura 2). La vigilancia de la flora colonizante y el tratamiento temprano de la infección cuando existe sospecha clínica es de gran importancia para prevenir la sepsis y la disfunción multiorgánica.

El paciente es manejado desde el inicio por el intensivista en estrecha colaboración con el especialista en cirugía plástica, dermatología, oftalmología, rehabilitación, y psiquiatría.

Tratamiento y prevención de las secuelas

La afectación mucosa puede dar lugar a graves complicaciones agudas y crónica como el desarrollo de cicatrices cutáneas, lesiones oculares, despigmentación, complicaciones dentales, problemas genitourinarios, y enfermedades pulmonares, siendo el mejor tratamiento la prevención de la formación de sinequias en las diferentes localizaciones.^(24,25)

Las complicaciones oftalmológicas se desarrollan entre aproximadamente un 50 a 90% de los pacientes con afectación ocular aguda (Tabla 4).^(21,22) Se debe practicar un examen oftalmológico completo, utilizando fluoresceína para documenter la pérdida de epitelio en su caso e iniciar tratamiento adecuado y evitar las secuelas. La gravedad de la lesiones puede establecerse según 3 grados:⁽²²⁾ 0 (sin lesión), no afectación ocular; 1 (leve), hiperemia conjuntival; 2 (grave), defecto epitelial o formación de pseudomembranas; 3 (muy grave), presencia tanto de defecto epitelial como de formación de pseudomembranas. El tratamiento consiste en el lavado con suero salino para eliminar los restos mucosos y de tejido inflamatorio. En los casos con grado 1, se debe aplicar corticoides y un antibiótico. Los casos que presentan grado 2 o 3 deben ser

tratados además con trasplante de membrana amniótica para prevenir las secuelas y la pérdida de agudeza visual. El trasplante de membrana amniótica se ha demostrado eficaz en varios ensayos clínicos.^(22,26,27)

También se han observado problemas genitourinarios femeninos, como dispareunia, adherencias, y estenosis del introito. El objetivo del tratamiento es disminuir la formación de adherencias y de adenosis vaginal (presencia de tejido cervical o epitelio granular endometrial metaplásico en la vulva o vagina). Las medidas deben incluir la administración de corticoides intravaginales, el uso de moldes vaginales y la supresión de la menstruación. Se pueden utilizar también cremas antifúngicas vaginales en combinación con los corticoides tópicos para evitar la candidiasis vaginal.⁽²⁸⁾

Tabla 4 - Manifestaciones clínicas y tratamiento de la afectación mucosa y sus secuelas⁽²⁴⁾

Órganos/sistemas	Complicación	Manejo
Sistema tegumentario	Despigmentación, nevos melanocíticos, descamación eruptiva, onicosis, onicodistrofia, pérdida y adelgazamiento de uñas y cabello	Derivación inmediata a la unidad especializada. Eliminación de la epidermis desvitalizada. Cubrir con un apósito no adherente. Evitar cambios frecuentes de vendaje que puedan impedir la reepitalización Cobertura biológica biosintética, de plata o apósito con antibiótico impregnado Vigilancia de la infección (cultivos de la piel lesionada cada 48 horas) No está indicado el uso de antibióticos profilácticos Control de la temperatura ambiental Manipulación aséptica El acceso venoso periférico lejos de las zonas afectadas
Ocular	Síndrome de ojo seco, sensación de arena en el ojo, simblefaron, cicatrices de la córnea, triquiasis, ceguera, fibrosis subconjuntival, y fotofobia	Consulta oftalmológica Gotas para los ojos cada 2 horas Lubricantes y antibióticos tópicos Evitar desarrollo de sinequias mediante desbridamiento con un instrumento romo Trasplante de membrana amniótica si hay afectación de la córnea, conjuntiva o del borde del párpado
Pulmonar	Bronquitis, bronquiectasias, bronquiolitis obliterante, neumonía organizativa, y obstrucción de las vías respiratorias	Monitorización de la función respiratoria Oxígeno suplementario si es necesario. Intubación traqueal y ventilación mecánica si hay afectación de la vía aérea Aerosoles de solución salina, broncodilatadores, fisioterapia respiratoria
Cavidad oral	Síndrome de Sicca, reducción del flujo salival y physiological Enfermedad periodontal, inflamación gingival, sinequias, malestar bucal	Aplicación frecuente de antisépticos Eliminación de costras orales
Genitourinario	Dispareunia, adherencias, estenosis del introito, vulvovaginitis y balanitis erosiva, erosiones uretrales y estenosis del tracto genitourinario	Consulta a Urología y Ginecología Lisis manual normal para minimizar las adherencias Catéter de Foley para mantener la permeabilidad de las vías urinarias
Gastrointestinal	Estenosis esofágica	Monitorización del estado nutricional Alimentación enteral temprana Prevención de úlceras de estrés

Las alteraciones de la pigmentación y las complicaciones dentales son también comunes después de la NET (Tabla 4).^(20,24)

Tratamiento inmunosupresor

El uso de corticosteroides en la NET continúa siendo controvertido. Estudios observacionales han demostrado un aumento de las complicaciones y de la mortalidad asociados con el uso de corticoides.⁽²⁹⁻³¹⁾ Estudios posteriores han sugerido que si se administran de forma precoz durante un período corto de tiempo a dosis moderadas o altas (prednisona 1 - 2mg/kg durante 3 - 5 días) pueden asociarse con efectos beneficiosos.^(32,33) Sin embargo, una revisión más reciente y meta-análisis de series de casos no ha confirmado un efecto beneficioso.^(34,35)

La plasmaféresis ha demostrado efectos beneficiosos en algunos estudios.⁽³⁶⁾ Su uso se basa en el principio de la eliminación de los fármacos, sus metabolitos y los mediadores citotóxicos de la sangre. Sin embargo, los estudios en los que se analiza el efecto de la plasmaféresis, esta intervención fue utilizada en combinación con otros tratamientos.

La ciclofosfamida, un potente agente inmunosupresor, se encuentra actualmente fuera de uso en el tratamiento sistémico de la NET.⁽³⁷⁾ Aun cuando se ha descrito que su administración se asocia con la detención de la progresión de la enfermedad en 24 horas y re-epitelización completa en 4 - 7 días,⁽³⁷⁾ el beneficio no se ha contrastado y su administración se asocia con complicaciones graves, como leucopenia con linfopenia y sepsis, y muerte por shock séptico.

La inmunoglobulina IgG intravenosa inicialmente se propuso como tratamiento de la NET en base al concepto de que el FasL es el principal mediador de la apoptosis de los queratinocitos.⁽³⁸⁾ La evidencia que apoya el uso de inmunoglobulina es limitada. Tras la experiencia inicial con dosis bajas de inmunoglobulina (1,0 - 1,5g/kg en una dosis), estudios posteriores administraron dosis más levadas (de 2 a más de 4g/kg). En general, no se ha podido demostrar un efecto beneficioso en una revisión de las series de casos publicadas,⁽³⁹⁾ en una cohorte de pacientes con SJS/NET del estudio EuroSCAR,⁽⁴⁰⁾ en un estudio de una serie retrospectiva,⁽⁴¹⁾ ni en varias revisiones sistemáticas o meta-análisis.⁽⁴²⁻⁴⁵⁾

Las estrategias anti-TNF son una alternativa atractiva para el tratamiento de SJS/NET. La talidomida, un potente inhibidor del TNF- α , se probó en un ensayo clínico que fue prematuramente terminado por aumento de la mortalidad en el grupo tratado.⁽⁴⁶⁾ Infliximab y etanercept han demostrado beneficios en un pequeño número de casos en estudios no controlados. Se han administrado con frecuencia tarde en el curso de la enfermedad y después

de muchos otros tratamientos o en combinación, lo que no permite una valoración adecuada de la eficacia.^(47,48) Su eficacia, por tanto, aún no se ha demostrado.

N-Acetilcisteína es un agente antioxidante e inhibidor del factor de transcripción pro-inflamatorio NF- κ B. Dos series de casos han mostrado una respuesta beneficiosa a la N-acetilcisteína, pero claramente se necesitan estudios más grandes para determinar si este tratamiento se asocia con efectos beneficiosos.^(49,50)

La ciclosporina A se ha demostrado eficaz en diferentes estudios, incluyendo un estudio de los autores, en que se comparó un grupo de pacientes que recibió este tratamiento con otro grupo control histórico.⁽⁵¹⁾ El fundamento de su uso se basa en el reconocimiento del papel de la granulina en la apoptosis producida en la NET. Varios autores, basados en ello, describieron efectos beneficiosos asociados al uso de la ciclosporina en casos aislados.⁽⁵²⁾ Las dosis fueron de 4mg/kg/día, vía oral, repartida en dos dosis, con una duración no superior a las 4 semanas. Se objetivó una detención de la progresión de la enfermedad, con un inicio de la re-epitelización en 2 - 5 días tras el inicio del tratamiento. La ciclosporina es bien tolerada en la mayoría de los pacientes.⁽⁵¹⁾ En el estudio de cohorte RegiSCAR también se apreció un beneficio en la supervivencia para los pacientes tratados con ciclosporina y agentes anti-TNF.⁽³⁴⁾ En nuestro estudio⁽⁵¹⁾ encontramos en 10 pacientes tratados con ciclosporina en comparación con seis pacientes tratados con ciclofosfamida y corticoides, mejores desenlaces: menor tiempo de re-epitelización y menor mortalidad. En otro estudio retrospectivo, solamente 1 de 15 pacientes tratados con ciclosporina fallecieron, en comparación con 2,4 muertes esperadas en base a la puntuación SCORTEN.⁽⁴¹⁾ Un reciente meta-análisis apoya la eficacia de la ciclosporina en el tratamiento de la NET.⁽⁵³⁾

CONCLUSION

En resumen, la necrolisis epidérmica tóxica es una enfermedad grave que debe ser tratada en centros de grandes quemados, donde la experiencia en el manejo de las complicaciones de la pérdida cutánea extensa garantiza los mejores resultados. La fisiopatología (pérdida de fluidos, riesgo de disfunción multiorgánica, riesgo de sepsis) es común a la de los pacientes que sufren quemaduras extensas. No existe evidencia robusta que permita recomendar un tratamiento farmacológico específico. En general el tratamiento con corticoides y con ciclofosfamida se encuentra actualmente en desuso, y diferentes centros utilizan como tratamiento inmunosupresor estrategias como la inmunoglobulina o ciclosporina A. El valor de la farmacoterapia doble o multimodal es desconocido.

ABSTRACT

Toxic epidermal necrolysis is an adverse immunological skin reaction secondary in most cases to the administration of a drug. Toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and multiform exudative erythema are part of the same disease spectrum. The mortality rate from toxic epidermal necrolysis is approximately 30%. The pathophysiology of toxic epidermal necrolysis is similar in many respects to that of superficial skin burns. Mucosal involvement of the ocular and genital epithelium is associated with serious sequelae if the condition is not treated early. It is generally accepted that patients with toxic epidermal necrolysis are better treated in burn units, which are experienced in the management of patients with extensive skin loss. Treatment includes support, elimination, and coverage with

biosynthetic derivatives of the skin in affected areas, treatment of mucosal involvement, and specific immunosuppressive treatment. Of the treatments tested, only immunoglobulin G and cyclosporin A are currently used in most centers, even though there is no solid evidence to recommend any specific treatment. The particular aspects of the treatment of this disease include the prevention of sequelae related to the formation of synechiae, eye care to prevent serious sequelae that can lead to blindness, and specific immunosuppressive treatment. Better knowledge of the management principles of toxic epidermal necrolysis will lead to better disease management, higher survival rates, and lower prevalence of sequelae.

Keywords: Burns; Burn units; Cyclosporin; Immunoglobulins; Stevens-Johnson syndrome

REFERÊNCIAS

- Lyell A. Toxic epidermal necrolysis: an eruption resembling scalding of the skin. *Br J Dermatol.* 1956;68(11):355-61.
- Rzany B, Mockenhaupt M, Baur S, Schröder W, Stocker U, Mueller J, et al. Epidemiology of erythema exsudativum multiforme majus, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis in Germany (1990-1992): structure and results of a population-based registry. *J Clin Epidemiol.* 1996;49(7):769-73.
- Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, Shear NH, Naldi L, Roujeau JC. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. *Arch Dermatol.* 1993;129(1):92-6.
- Roujeau JC, Guillaume JC, Fabre JP, Penso D, Fléchet ML, Girre JP. Toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome). Incidence and drug etiology in France, 1981-1985. *Arch Dermatol.* 1990;126(1):37-42.
- Rosen AC, Balagula Y, Raisch DW, Garg V, Nardone B, Larsen N, et al. Life-threatening dermatologic adverse events in oncology. *Anticancer Drugs.* 2014;25(2):225-34.
- Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med.* 1994;331(19):1272-85.
- Mittmann N, Knowles SR, Koo M, Shear NH, Rachlis A, Rourke SB. Incidence of toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome in an HIV cohort: an observational, retrospective case series study. *Am J Clin Dermatol.* 2012;13(1):49-54.
- Mahar PD, Wasiak J, Paul E, Watters DA, Kirby J, Gin D, et al. Comparing mortality outcomes of major burns and toxic epidermal necrolysis in a tertiary burns centre. *Burns.* 2014;40(8):1743-7.
- Bastuji-Garin S, Fouchar N, Bertocchi M, Roujeau JC, Revuz J, Wolkenstein P. SCORTEN: a severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol.* 2000;115(2):149-53.
- Cartotto R, Mayich M, Nickerson D, Gomez M. SCORTEN accurately predicts mortality among toxic epidermal necrolysis patients treated in a burn center. *J Burn Care Res.* 2008;29(1):141-6.
- Ball R, Ball LK, Wise RP, Braun MM, Beeler JA, Salive ME. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis after vaccination: reports to the vaccine adverse event reporting system. *Pediatr Infect Dis J.* 2001;20(2):219-23.
- Fournier S, Bastuji-Garin S, Mentec H, Revuz J, Roujeau JC. Toxic epidermal necrolysis associated with *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1995;14(6):558-9.
- Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, Naldi L, Halevy S, Bouwes Bavinck JN, 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.
- Villada G, Roujeau JC, Cordonier C, Bagot M, Kuentz M, Wechsler J, et al. Toxic epidermal necrolysis after bone marrow transplantation: study of nine cases. *J Am Acad Dermatol.* 1990;23(5 Pt 1): 870-5.
- Lee HY, Chung WH. Toxic epidermal necrolysis: the year in review. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2013;13(4):330-6.
- Abe R. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: soluble Fas ligand involvement in the pathomechanisms of these diseases. *J Dermatol Sci.* 2008;52(3):151-9.
- Chung WH, Hung SI, Yang JY, Su SC, Huang SP, Wei CY, et al. Granulysin is a key mediator for disseminated keratinocyte death in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Nat Med.* 2008;14(12):1343-50.
- Pruitt BA Jr. Burn treatment for the unburned. *JAMA.* 1987;257(16):2207-8.
- Lebargy F, Wolkenstein P, Gisselbrecht M, Lange F, Fleury-Feith J, Delclaux C, et al. Pulmonary complications in toxic epidermal necrolysis: a prospective clinical study. *Intensive Care Med.* 1997;23(12):1237-44.
- Revuz J, Penso D, Roujeau JC, Guillaume JC, Payne CR, Wechsler J, et al. Toxic epidermal necrolysis. Clinical findings and prognosis factors in 87 patients. *Arch Dermatol.* 1987;123(9):1160-5.
- Gueudry J, Roujeau JC, Binaghi M, Soubrane G, Muraine M. Risk factors for the development of ocular complications of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol.* 2009;145(2):157-62.
- Sotozono C, Ueta M, Nakatani E, Kitami A, Watanabe H, Sueki H, Iijima M, Aihara M, Ikezawa Z, Aihara Y, Kano Y, Shiohara T, Tohyama M, Shirakata Y, Kaneda H, Fukushima M, Kinoshita S, Hashimoto K; Japanese Research Committee on Severe Cutaneous Adverse Reaction. Predictive factors associated with acute ocular involvement in Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *Am J Ophthalmol.* 2015;160(2):228-37.e2.
- 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(2):87-96.
- Schwartz RA, McDonough PH, Lee BW. Toxic epidermal necrolysis: Part II. Prognosis, sequelae, differential diagnosis, prevention, and treatment. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69(2):187.e1-16; quiz 203-4.

25. Creamer D, Walsh SA, Dziewulski P, Exton LS, Lee HY, Dart JK, et al. U.K. guidelines for the management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in adults 2016. *Br J Dermatol*. 2016;174(6):1194-227.
26. Gregory DG. Treatment of acute Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis using amniotic membrane: a review of 10 consecutive cases. *Ophthalmology*. 2011;118(5):908-14.
27. Sharma N, Thenarasun SA, Kaur M, Pushker N, Khanna N, Agarwal T, et al. Adjuvant role of amniotic membrane transplantation in acute ocular Stevens-Johnson Syndrome: A randomized control trial. *Ophthalmology*. 2016;123(3):484-91.
28. Kaser DJ, Reichman DE, Laufer MR. Prevention of vulvovaginal sequelae in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Rev Obstet Gynecol*. 2011;4(2):81-5.
29. Ginsburg CM. Stevens-Johnson syndrome in children. *Pediatr Infect Dis*. 1982;1(3):155-8.
30. Halebian PH, Corder VJ, Madden MR, Finklestein JL, Shires GT. Improved burn center survival of patients with toxic epidermal necrolysis managed without corticosteroids. *Ann Surg*. 1986;204(5):503-12.
31. Kelemen JJ 3rd, Cioffi WG, McManus WF, Mason AD Jr, Pruitt BA Jr. Burn center care for patients with toxic epidermal necrolysis. *J Am Coll Surg*. 1995;180(3):273-8.
32. Schneck J, Fagot JP, Sekula P, Sassolas B, Roujeau JC, Mockenhaupt M. Effects of treatments on the mortality of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A retrospective study on patients included in the prospective EuroSCAR Study. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58(1):33-40.
33. Finkelstein Y, Soon GS, Acuna P, George M, Pope E, Ito S, et al. Recurrence and outcomes of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children. *Pediatrics*. 2011;128(4):723-8.
34. Sekula P, Dunant A, Mockenhaupt M, Naldi L, Bouwes Bavinck JN, Halevy S, Kardaun S, Sidoroff A, Liss Y, Schumacher M, Roujeau JC; RegiSCAR study group. Comprehensive survival analysis of a cohort of patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol*. 2013;133(5):1197-204.
35. Roujeau JC, Bastuji-Garin S. Systematic review of treatments for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis using the SCORTEN score as a tool for evaluating mortality. *Ther Adv Drug Saf*. 2011;2(3):87-94.
36. Kostal M, Blaha M, Lanska M, Košťálová M, Bláha V, Štěpánová E, et al. Beneficial effect of plasma exchange in the treatment of toxic epidermal necrolysis: a series of four cases. *J Clin Apher*. 2012;27(4):215-20.
37. Heng MC, Allen SG. Efficacy of cyclophosphamide in toxic epidermal necrolysis. Clinical and pathophysiologic aspects. *J Am Acad Dermatol*. 1991;25(5 Pt 1):778-86.
38. Viard I, Wehrli P, Bullani R, Schneider P, Holler N, Salomon D, et al. Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. *Science*. 1998;282(5388):490-3.
39. Faye O, Roujeau JC. Treatment of epidermal necrolysis with high-dose intravenous immunoglobulins (IV Ig): clinical experience to date. *Drugs*. 2005;65(15):2085-90.
40. Schneck J, Fagot JP, Sekula P, Sassolas B, Roujeau JC, Mockenhaupt M. Effects of treatments on the mortality of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A retrospective study on patients included in the prospective EuroSCAR Study. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58(1):33-40.
41. Kirchhof MG, Milišewski MA, Sikora S, Papp A, Dutz JP. Retrospective review of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis treatment comparing intravenous immunoglobulin with cyclosporine. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(5):941-7.
42. Roujeau JC, Bastuji-Garin S. Systematic review of treatments for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis using the SCORTEN score as a tool for evaluating mortality. *Ther Adv Drug Saf*. 2011;2(3):87-94.
43. Huang YC, Li YC, Chen TJ. The efficacy of intravenous immunoglobulin for the treatment of toxic epidermal necrolysis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2012;167(2):424-32.
44. Barron SJ, Del Vecchio MT, Aronoff SC. Intravenous immunoglobulin in the treatment of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a meta-analysis with meta-regression of observational studies. *Int J Dermatol*. 2015;54(1):108-15.
45. Del Pozzo-Magana BR, Lazo-Langner A, Carleton B, Castro-Pastrana LI, Rieder MJ. A systematic review of treatment of drug-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children. *J Popul Ther Clin Pharmacol*. 2011;18:e121-33.
46. Wolkenstein P, Latarjet J, Roujeau JC, Duguet C, Boudeau S, Vaillant L, et al. Randomised comparison of thalidomide versus placebo in toxic epidermal necrolysis. *Lancet*. 1998;352(9140):1586-9.
47. Fischer M, Fiedler E, Marsch WC, Wohlrab J. Antitumour necrosis factor-alpha antibodies (infliximab) in the treatment of a patient with toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol*. 2002;146(4):707-9.
48. Gubinelli E, Canzona F, Tonanzi T, Raskovic D, Didona B. Toxic epidermal necrolysis successfully treated with etanercept. *J Dermatol*. 2009;36(3):150-3.
49. Vélez A, Moreno JC. Toxic epidermal necrolysis treated with N-acetylcysteine. *J Am Acad Dermatol*. 2002;46(3):469-70.
50. Rajaratnam R, Mann C, Balasubramaniam P, Marsden JR, Taibjee SM, Shah F, et al. Toxic epidermal necrolysis: retrospective analysis of 21 consecutive cases managed at a tertiary centre. *Clin Exp Dermatol*. 2010;35(8):853-62.
51. Arévalo JM, Lorente JA, González-Herrada C, Jiménez-Reyes J. Treatment of toxic epidermal necrolysis with cyclosporin A. *J Trauma*. 2000;48(3):473-8.
52. Valeyrie-Allanore L, Wolkenstein P, Brochard L, Ortonne N, Maître B, Revuz J, et al. Open trial of ciclosporin treatment for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol*. 2010;163(4):847-53.
53. González-Herrada C, Rodríguez-Martín S, Cachafeiro L, Lerma V, González O, Lorente JA, Rodríguez-Miguel A, González-Ramos J, Roustan G, Ramírez E, Bellón T, de Abajo FJ; PIELenRed Therapeutic Management Working Group. Cyclosporine Use in Epidermal Necrolysis is Associated with an Important Mortality Reduction: Evidence from Three Different Approaches. *J Invest Dermatol*. 2017;137(10):2092-2100.