

Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica

Revisión sobre Síndrome de Stevens-Johnson y Necrólisis Epidérmica Tóxica en la población pediátrica

Autor: Stephen Alerhand, Courtney Casella, and Alex Koyfman *Pediatr Emer Care* 2016; 32: 472–478

Página 1

Introducción

El Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET) son reacciones graves aunque poco frecuentes mediadas por células, con extensa necrosis y desprendimiento de la epidermis y complicaciones mucocutáneas en ~ 90% de casos. El SSJ y la NET sólo se diferencian a lo largo de un espectro de gravedad en base al porcentaje de superficie corporal involucrada (<10 % en el SSJ, 10% a 30% en la superposición SSJ/NET, 30% en la NET). Hay de 1 a 7 y de 0,4 a 1,5 casos por millón de personas por año para el SSJ y la NET, respectivamente, con una incidencia aproximadamente igual entre niños y niñas. La fisiopatología precisa aún no está clara, pero se cree que el daño de la piel resulta de reacciones citotóxicas mediadas por células y en general fármaco-específicas contra los queratinocitos.

Con sus manifestaciones inespecíficas iniciales y sus altas tasas de mortalidad, estas afecciones representan un desafío diagnóstico significativo para los médicos de emergencias. Aunque la evidencia actual permanece sin pruebas concluyentes sobre posibles medidas curativas, hay pasos críticos que se pueden considerar para disminuir la mortalidad y la morbilidad.

Etiología

La NET es provocada por medicamentos o infecciones respiratorias altas en el 74% a 94% de los casos. En los niños, los medicamentos son los precipitantes más comunes de SSJ/NET. Los medicamentos más frecuentemente involucrados son sulfonamidas, fenobarbital, lamotrigina, carbamazepina, y antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). Por lo general, los efectos adversos se presentan dentro de las primeras 8 semanas después de su inicio, con un mayor riesgo a mayores dosis y ante su rápida introducción. En ciertas poblaciones de estudio, existe una asociación genética entre los alelos HLA-B y el SSJ inducido por lamotrigina, fenitoína, carbamazepina y medicamentos fríos.

Los fármacos potencialmente agresivos pueden ser apuntados en base a los seis parámetros de Alden (algoritmo de causalidad de medicamentos para la necrólisis epidérmica): demora de tiempo desde la administración del fármaco al inicio de la reacción, probabilidad de presencia del fármaco en el cuerpo, exposición previa al mismo fármaco independientemente de la reacción en ese momento, presencia del fármaco más allá de la fase de progresión, notoriedad del fármaco como causa de SSJ/NET, y presencia o ausencia de otras etiologías. Los síntomas de SSJ/NET no son atribuidos claramente a un fármaco en el 20% a 25% de los casos (mayor para los niños).

La infección es la segunda causa precipitante más común. Los principales gérmenes involucrados son *Mycoplasma pneumoniae*, citomegalovirus, herpes virus y virus de hepatitis A. Otras condiciones predisponentes incluyen el VIH (100 veces mayor riesgo), tumores malignos, lupus eritematoso sistémico, radioterapia, enfermedad vascular del colágeno, luz ultravioleta, enfermedades genéticas, y patologías inmunológicas subyacentes.

Es de destacar que algunos estudios han demostrado la recurrencia de SSJ/NET en los sobrevivientes. En un estudio retrospectivo de 55 casos, 10 niños presentaron recurrencia entre 2 meses y 7 años después del primer episodio, 3 tuvieron múltiples recidivas y 1 falleció. Estos hallazgos pueden sugerir una predisposición genética y una vulnerabilidad de larga duración para SSJ/NET.

Curso clínico

Las manifestaciones iniciales son comúnmente fiebre y síntomas de gripe (malestar general, mialgias, artralgias, disfagia, fotofobia, prurito/ardor conjuntival). El compromiso de la piel y la mucosa surge 1 a 3 días después. Las máculas con centros purpúricos dan paso a grandes ampollas, vesículas y bullas. El desprendimiento epidérmico con el signo de las bullas de Nikolsky (desprendimiento de la capa superficial de la piel con una ligera presión de frotamiento) se presenta 3 a 5 días más tarde y deja denudadas grandes áreas de la piel.

Estos signos se manifiestan primero en la cara y el tórax, y luego se expanden hacia el exterior de forma simétrica. Las porciones distales de los brazos y las piernas están relativamente a salvo, pero las palmas y las plantas pueden ser un sitio temprano de lesión. Las zonas afectadas son sensibles al tacto. La re-epitelización comienza 1 semana después

del inicio del cuadro y puede tardar hasta 3 semanas, aunque es más rápida en niños.

Las grandes áreas de lesión pueden causar dolor severo, pérdida masiva de líquidos y proteínas, desequilibrios de electrolitos, sangrado, pérdida de calor por evaporación con la subsiguiente hipotermia, resistencia a la insulina, estado hipercatabólico, infección y bacteriemia, shock hipovolémico con insuficiencia renal, y disfunción orgánica múltiple.

Es de destacar que la piel desnuda predispone al paciente a sobreinfección bacteriana, en general por *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*. La sepsis es la principal causa de muerte en los casos de SSJ/NET.

Las complicaciones oftálmicas también están presentes en hasta un 30% de los niños y adultos sobrevivientes, y ocurren dentro de las 2 a 6 semanas del inicio del fármaco. Estas incluyen conjuntivitis severa con secreción purulenta, edema y eritema de párpados, queratitis supurativa, endoftalmitis, dolor, y fotofobia. Lo más preocupante es la pérdida de visión a largo plazo que se puede producir por inflamación crónica de la córnea.

También pueden observarse patologías pulmonares (neumonía, neumonitis intersticial, síndrome de distrés respiratorio agudo, ventilación mecánica en el 25% de los casos con mayor mortalidad asociada), gastrointestinales (diarrea, melena, ulceraciones del intestino delgado, perforación colónica, intususcepción del intestino delgado, estenosis, constricción, estomatitis), vulvovaginitis, y problemas urológicos (uretritis).

Diagnóstico

*El síndrome estafilocócico de la piel escaldada es causado por una cepa específica de *Staphylococcus* con exotoxinas exfoliativas*

Las manifestaciones cutáneas de estas dos afecciones pueden parecerse inicialmente al eritema multiforme (EM), al síndrome estafilocócico de la piel escaldada (SEPE), a la enfermedad de Kawasaki (EK), y a la reacción morbiliforme a un fármaco. El SSJ y la NET tienen una mayor tasa de morbilidad y mortalidad en comparación con la mayoría de las otras etiologías; por lo tanto, deben ser sumamente considerados en el diagnóstico diferencial del médico de emergencia. Sin embargo, existen signos clínicos sutiles que pueden ayudar a distinguir estas afecciones de la piel.

El eritema multiforme es una erupción que se localiza en piel y mucosas, en comparación con el compromiso sistémico del SSJ y la NET. Las lesiones del EM son lesiones diana localizadas periféricamente con limitado desprendimiento epidérmico. A pesar de las numerosas lesiones, el EM típicamente suele comprometer menos del 10% de la superficie corporal. El compromiso de las mucosas está ausente o limitado a una superficie, en general la boca.

El síndrome estafilocócico de la piel escaldada es causado por una cepa específica de *Staphylococcus* con exotoxinas exfoliativas. Un pródromo de conjuntivitis purulenta u odinofagia puede estar presente durante 48 horas, seguido por fiebre, malestar general, y hallazgos cutáneos. En niños pequeños, el SEPE puede progresar de un eritema generalizado a la formación de ampollas y descamación, no del todo diferente al SSJ y la NET.

Sin embargo, las lesiones del SEPE nunca son oscuras o purpúricas en apariencia debido a la escisión por la exotoxina de las conexiones mediadas por la desmogleína 1 intracelular en comparación con la necrosis epidérmica del SSJ y el NET. Las ampollas del SEPE comúnmente afectan las zonas de flexión. En general no hay implicación de las membranas mucosas. Las bullas de ambos síndromes presentan signo de Nikolsky positivo; sin embargo, el SEPE demuestra signo de Nikolsky en la piel no afectada.

Las manifestaciones en piel y mucosas de la EK pueden confundirse con el SSJ y la NET. Ambas entidades pueden presentar fiebre; uno de los criterios clásicos para EK es la fiebre durante al menos 5 días. Típicamente la erupción aparece dentro de los 5 días del inicio de la fiebre y se acompaña a menudo de descamación en las regiones perianal o periungueal. El exantema polimorfo de la EK se diferencia en que es atípica la presencia de lesiones ampollosas o vesiculares; se describen más comúnmente erupciones morbiliformes, EMs, o eritrodermias. La conjuntivitis bilateral de la EK es no exudativa, en comparación con la conjuntivitis muy exudativa del SSJ, y puede tener preservación límbica patognomónica. Los cambios en los labios y la cavidad oral incluyen orofaringe eritematosa difusa, labios aframbuesados o rojos y fisurados. Finalmente, los criterios típicos restantes ayudan a diferenciar la EK e incluyen linfadenopatía cervical y cambios en las extremidades tales como el fenómeno de Raynaud.

Las erupciones farmacológicas morbiliformes clásicas, también conocidas como maculopapulares o exantemáticas, pueden confundirse con SSJ y NET incipientes. Las erupciones por drogas son asintomáticas o pruriginosas y más importante aún carecen del compromiso mucoso y del dolor cutáneo característicos. El curso de tiempo desde la exposición al fármaco a los hallazgos cutáneos difiere; las erupciones farmacológicas morbiliformes ocurren dentro de los 5 a 14 días de la exposición en comparación con el inicio del SSJ y la NET dentro de las 8 semanas del inicio del fármaco.

Aunque no se realiza a menudo, la biopsia puede distinguir el SSJ y la NET de otras entidades. La biopsia muestra

apoptosis, necrosis, y vacuolización de los queratinocitos; separación dermo-epidérmica; e infiltración linfocítica de las regiones perivasculares.

Manejo

El impacto de la acción del médico de urgencias en el tratamiento del SSJ y la NET se refleja en la detección temprana, la discontinuación del agente causante, el inicio del tratamiento de sostén, la consulta temprana con especialistas (oftalmología, ginecología), y en la derivación temprana a la unidad de cuidados intensivos (UCI) o unidad de quemados de referencia.

La intervención temprana tiene un efecto significativo sobre la morbilidad y la mortalidad. Se ha demostrado que la discontinuación del fármaco responsable disminuye la mortalidad y mejora el pronóstico. En un estudio observacional de 10 años con 113 pacientes, hubo un mejor pronóstico (resultado medido: sin muerte antes del alta hospitalaria) en aproximadamente 30% (odds ratio, 0,69) por cada día previo al desarrollo de ampollas que la droga fue discontinuada.

En un estudio retrospectivo de 19 pacientes, hubo una mortalidad del 21% con la discontinuación temprana en comparación con la mortalidad predicha por las escalas APACHE II (22%) y SCORTEN (puntuación de la necrosis epidérmica tóxica) (30%). Los fármacos con larga vida media habían aumentado el riesgo de muerte (odds ratio, 4,9), independientemente de su discontinuación.

El tratamiento de sostén agresivo es un pilar del tratamiento: cuidado de las heridas (desbridamiento de heridas en condiciones estériles, ungüentos que retengan la humedad, materiales de gasa monocristalina no adherentes, camas con colchones de aire, apósitos con nitrato de plata o clorhexidina en heridas infectadas), manejo de líquidos y electrolitos (aumento de la pérdida de agua por la dermis desnuda, pérdida de volumen aproximadamente un tercio menor que en las víctimas de quemaduras), apoyo nutricional (alimentación oral precoz con alto contenido calórico como en los pacientes con quemaduras), manejo de la temperatura (hasta 30°C - 32°C para evitar el gasto excesivo de calorías por la pérdida de la epidermis), cuidado de los ojos (lubricación diaria, gotas de eritromicina diarias para prevenir la infección, gotas de corticosteroides para reducir la inflamación), control del dolor y cuidado pulmonar. Pese a que muchos de estos tratamientos se administran y son más prominentes en el ambiente hospitalario, la manipulación estéril, el control del dolor y el manejo de fluidos son intervenciones simples pero eficaces.

De suma importancia es el seguimiento y tratamiento de las sobreinfecciones que pueden causar la muerte por sepsis. Esto implica manipulación estéril y uso de soluciones antisépticas. Los signos a controlar incluyen cambios en las lesiones de la piel, aumento de la cantidad de bacterias cultivadas, descensos bruscos de temperatura, o deterioro del estado general. Los antibióticos profilácticos no están indicados, ya que pueden causar la emergencia de bacterias resistentes e impactar negativamente en la sobrevida.

La escala SCORTEN para el manejo y pronóstico del SSJ y la NET ha sido validada para adultos y niños combinando los días 1 y 3 de hospitalización, aunque no tan al mismo tiempo para los niños solos. Los factores pronósticos independientes son la edad mayor de 40 años, la malignidad, exfoliación >10% de la superficie corporal, frecuencia cardíaca > 120 latidos por minuto, niveles de urea mayores de 10 mmol/l, nivel de glucosa superior a 14 mmol/l, y bicarbonato menor a 20 mmol/l.

La derivación a salas no especializadas se realiza ante afectación limitada de la piel, puntuación SCORTEN de 0 a 1, y enfermedad de lenta progresión. Algunos recomiendan derivar a centros de atención de quemados o a la UCI (debido a estrategias de manejo similares) ante enfermedad más severa con puntuación de SCORTEN \geq 2.

Una revisión retrospectiva de 199 pacientes mostró una mortalidad del 32% con la derivación temprana a UCI/unidad de quemados vs. 51% con la derivación después de una semana. Pueden producirse estadías hospitalarias más prolongadas si la derivación a la unidad de quemados se realiza pasada una semana. Haciendo hincapié en la necesidad de un tratamiento de sostén agresivo en el servicio de urgencias, otros factores pronósticos negativos son: hipernatremia, aumento del nitrógeno ureico sérico, neutropenia, trombocitopenia, afectación visceral, y presentación retardada.

Actualmente se carece de evidencia definitiva para potenciales terapias curativas, siendo las más prometedoras la inmunoglobulina intravenosa (IgIV) y los corticosteroides. Existen muy pocos ensayos prospectivos y aleatorizados debido a la rareza de la condición y a consideraciones éticas. Uno de dichos estudios en niños mostró una menor duración de la fiebre con el uso de metilprednisolona vs. tratamiento de sostén solo. En general, los estudios de IgIV y corticosteroides han mostrado una mínima estandarización para la dosificación de la medicación, la duración del tratamiento, y las medidas de resultado, entre otros. También los resultados variaron para el tiempo hasta la curación de la piel, las tasas de mortalidad y la estadía hospitalaria, entre otros. Los datos en niños son particularmente conflictivos.

Por consiguiente no hay una intervención terapéutica curativa que pueda en definitiva ser recomendada en este momento.

Como reflejo de la gravedad de la enfermedad y la necesidad de una intervención pronta y adecuada, el gran estudio RegiSCAR demostró una mortalidad del 10% y de más del 30% para el SSJ y la NET, respectivamente. Mostró una mortalidad del 23% a las 6 semanas y del 34% al año (menor para niños). La mortalidad fue ligeramente inferior cuando se identificó un fármaco como causa precipitante. Dentro de los 90 días, el principal factor pronóstico de muerte fue la gravedad de la enfermedad. Más allá de los 90 días, los factores pronósticos fueron las comorbilidades graves y la edad. Las principales causas de muerte fueron la sepsis, el síndrome de distrés respiratorio agudo, y la falla orgánica multisistémica.

Conclusiones

El síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica presentan inicialmente manifestaciones dermatológicas y mucocutáneas inespecíficas. La patogénesis precisa por la cual los fármacos y las infecciones causan estos síntomas permanece incierta, y se carece de evidencia clara y concluyente para la implementación de medidas potencialmente curativas tales como IgIV y corticosteroides. Sobre todo sin las debidas intervenciones de apoyo, estas afecciones avanzan rápidamente y producen altas tasas de mortalidad. Por tanto, estas condiciones representan un gran reto diagnóstico y terapéutico para el médico de urgencias.

Los médicos del servicio de urgencias deben estar atentos a ciertos signos de alerta tales como sensibilidad en la piel, formación de ampollas, mucositis y fiebre. Si estos signos tempranos están presentes, el médico al menos debe preguntar si se inició tratamiento en los últimos dos meses con fármacos "gatillo" (sulfonamidas, fenobarbital, lamotrigina, carbamazepina, AINEs, alopurinol). Todos los fármacos no esenciales deben ser retirados inmediatamente debido a la evidencia de mejora en los resultados.

El tratamiento de sostén agresivo también ha demostrado mejorar los resultados, por lo que los médicos deben considerar fuertemente la derivación a una unidad de quemados o UCI. También debe realizarse una consulta precoz con oftalmología para prevenir secuelas comunes y de larga duración.

Con la sepsis siendo el principal contribuyente a la mortalidad, los médicos deben controlar la aparición de sobreinfección por signos visibles como cambios en las lesiones cutáneas, aumento de la cantidad de bacterias cultivadas, descenso brusco de temperatura, y deterioro general. Finalmente, el SSJ y la NET son bastante raros y por lo tanto, su recurrencia sugiere que puede haber una futura vulnerabilidad para tales individuos de alto riesgo. Los pacientes sobrevivientes y sus familias deben ser educados para evitar el consumo de medicamentos gatillo y sus análogos.

Comentario:

El síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica son patologías raras pero frecuentemente fatales. Los desencadenantes suelen ser en general ciertos medicamentos e infecciones, y las manifestaciones inespecíficas iniciales requieren de un alto nivel de sospecha para alcanzar el diagnóstico adecuado. No hay terapias curativas establecidas para el manejo de estos cuadros, aunque se sugiere el uso de inmunoglobulina intravenosa o corticoides; por este motivo resulta fundamental brindar un tratamiento de sostén precoz y agresivo a fin de disminuir la morbi-mortalidad de estos pacientes, a medida que se continúan investigando alternativas terapéuticas que mejoren la calidad de vida de estos pacientes.

Resumen y comentario objetivo: Dra. María Eugenia Noguero

