

Necrólisis epidérmica tóxica por nevirapine

Una patología poco frecuente en un servicio de terapia intensiva

M. MARINI¹, G. UBALDINI², J. UBALDINI³, J. CHERCOFF⁴, K. LOZANO⁵

¹Servicio de Dermatología, ²Servicio de Terapia Intensiva, ³Servicio de Emergencias Hospital Británico de Buenos Aires. Perdriel 74, Capital Federal
Tel.: 4309-6400. fax: 4309-6400

Palabras clave

- Necrólisis epidérmica tóxica
- Nevirapine

Key words

- Toxic epidermal necrolysis
- Nevirapine

Resumen

La Necrólisis epidérmica tóxica (N.E.T), es un desorden poco frecuente, caracterizado por una muerte epidérmica extensa, producido por una reacción idiosincrática por drogas.

Es una enfermedad grave que puede eventualmente ocasionar la muerte por complicaciones sépticas o fallo multiorgánico, en alrededor del 30 % de los pacientes.

El caso clínico que se describe, se asocia con el uso de Nevirapine que es un fármaco antirretroviral inhibidor de la Transcriptasa inversa, no análogo de nucleosidos, esta droga se vincula a la aparición de N.E.T en el 1% de los tratamientos

Summary

Toxic epidermal necrolysis (TEN) is a very uncommon disorder, characterized by extensive epidermal death, produced by an idiosyncratic drug reaction.

Is a severe disease that eventually can be lethal. Death may be caused by septic complications or multiorgan failure, in about 30% of patients.

In this case report the disease is related to the use of Nevirapine. This antiretroviral drug is a nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor that is supposed to cause TEN in 1% of the patients.

Introducción

La necrólisis epidérmica tóxica (N.E.T), también conocida como síndrome de Lyell, en honor a quien la describió inicialmente en 1956¹, es una enfermedad mucocutánea grave, con afectación de órganos internos, de progresión rápida, que se incluye dentro del espectro del eritema multiforme en el polo de mayor severidad². Presenta una incidencia estimada de 0,4 a 1,2 casos por millón de población⁴.

Se trata una reacción a fármacos, siendo muy extensa la lista de medicamentos capaces de producirla (más de 100), pudiéndose citar entre los más frecuentes a las sulfonamidas, los anticonvulsivantes, los

antiinflamatorios no esteroides, algunos antibióticos betalactámicos y el allopurinol.

La nevirapina, es un fármaco inhibidor de la transcriptasa inversa, utilizado en el tratamiento del HIV e incluido en la literatura dentro de los fármacos inductores de la N.E.T.

Caso clínico

Paciente de 30 años de edad, tabaquista sin otros antecedentes de importancia. Accidentalmente tiene un coito no protegido con su pareja, un varón portador de SIDA.

Por este motivo se le indicó profilaxis con Nevirapina 400 mgr, Lamivudina 150 mgr y Zimovudina 300 mgr por día. Ocho días más tarde comenzó con un eritema difuso, por lo que se suspendió la medicación antes mencionada y se le prescribió antihistamínicos por vía oral y dexametasona intramuscular. Con este tratamiento mejoró el cuadro cutáneo, por lo que 48 horas después se reinició la profilaxis con antirretrovirales. Al día siguiente apareció un extenso eritema abarcando gran parte de la superficie corporal, áreas con despegamiento ampollar en miembros inferiores y compromiso de la mucosa bucal, conjuntival y genital. En este momento se decidió su internación en la Unidad de Cuidados Intensivos.

Ingresó febril, muy dolorida, taquipneica, taquicárdica, sin compromiso hemodinámico.

En el examen de ingreso se observaron las lesiones cutáneas referidas y compromiso de la mucosa ocular en forma bilateral. El laboratorio y la radiografía de torax fueron normales. Se tomaron hemocultivos y urocultivo negativos. Inicialmente se le trató con corticoides y difenhidramina por vía intravenosa, protección oftálmica, ranitidina, profilaxis para prevenir flebotrombosis profunda y se cubrió la piel afectada con una pasta de Sulfadiazina, Vitamina A y Lidocaina. El intenso dolor provocado por las lesiones cutáneas requirió el tratamiento con opiáceos en altas dosis en goteo intravenoso continuo. Al día siguiente de su ingreso las lesiones cutáneas habían empeorado francamente, observándose denudación de gran parte de la superficie corporal, por lo que se agregó a la terapéutica inicial gammaglobulina intravenosa, por un lapso de 72 horas y se suspendió la corticoterapia. En el cuarto día tuvo un episodio clínico de bacteriemia, por lo que se tomaron nuevos cultivos, se comenzó empíricamente con vancomicina e imipenem y se efectuó la primera toilette quirúrgica. En ella se puso en evidencia la progresión de la epidermolisis que abarcaba el 95% de la superficie corporal total y todas las mucosas visibles. Se colocó la pasta antes mencionada sobre las lesiones y se las cubrió con un film que se cambió cada 48 horas. Se comenzó con alimentación hipercalórica enteral y parenteral en forma combinada, como se efectúa en los grandes quemados. En el octavo día de su internación se recuperó un acinetobacter baumannii multirresistente en tres hemocultivos y el mismo germen se aisló en la piel. En este momento la enferma se encontraba en mal estado general, muy febril (39,5 grados rectal), con una taquicardia sinusal persistente de 140 latidos por minuto, con tendencia a la hipotensión. Se la trató con meropenem, minociclina y colistina por vía intravenosa. Se realizó un ecocardiograma transesofágico que mostró que las válvulas cardíacas estaban normales, sin vegetaciones y

que la función sistólica del ventrículo izquierdo estaba conservada.

Al tratamiento local mencionado previamente y a las toillettes en días alternos se agregó hidrocortisona en la región facial.

Al cabo de dos semanas de permanencia en la unidad de Cuidados Intensivos, la enferma seguía en mal estado general, séptica, con diarreas intensas, con infiltrados pulmonares bilaterales en la Rx de torax y varios episodios compatibles con bacteriemias. Se aislaron un estafilococo meticilino resistente y un enterococo faecalis en nuevos hemocultivos. De acuerdo con el antibiograma se la trató con vancomicina, meropenem, colistina y en forma empírica con flucanazol. Se descartó que la diarrea fuera originada por clostridium difficile.

En la tercera semana de internación la enferma experimentó una discreta mejoría de su estado general, que coincidió con el avance de la reepitelización de sus lesiones cutáneas en forma céfalo-caudal.

Hacia la cuarta semana se evidenció una franca recuperación de su estado general, cediendo la fiebre y la diarrea, con mejoría de la radiografía torácica y progresiva reepitelización de las lesiones de piel y mucosas. Al final de esta semana egresó del hospital francamente recuperada.

En los controles periódicos, realizados por consultorios externos durante 8 meses, se fue evidenciando el rápido progreso hasta la curación total, quedando ligera discromía cutánea en la región de la piel de los tobillos y depilación de un área de la lengua por un tiempo. El examen de HIV fue no reactivo.

Discusión

El eritema multiforme (E.M) es un síndrome que abarca a un heterogéneo grupo de enfermedades inflamatorias agudas de la piel y las mucosas con o sin compromiso sistémico.

Dentro del espectro continuo del E.M que se extiende desde un polo leve, benigno, a otro severo, en ocasiones mortal, existen distintas variedades clínicas. A las cuatro formas clínicas principales, desde el extremo de menor compromiso al más severo:

EM menor, EM mayor, Síndrome de Stevens Johnson (SSJ) y NET; se agregaron dos formas clínicas nuevas: el EM inclasificado (entre el EM mayor y el SSJ) y el EM de superposición (entre el SSJ-NET)².

La nevirapina fue el primer inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de los nucleósidos, aprobada por la FDA en junio de 1996, para el uso en combinación con inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos en el tratamiento de la infección VIH/Sida¹¹.



Foto 1. Se observa en región inguinal, la presencia de ampollas y colgajos epidérmicos.

La nevirapina se menciona en la literatura como un fármaco que con frecuencia induce farmacodermias en pacientes con SIDA.

Se asocia a una erupción morbiliforme habitualmente en las semanas 4 a 6 de tratamiento, con una incidencia estimada del 9 al 32% de los pacientes.

Recientemente se ha individualizado el cuadro de hipersensibilidad inducida por nevirapine, presentándose a las semanas 2-6 de tratamiento como fiebre y afectación multivisceral acompañado de un exantema maculopapuloso generalizado, eosinofilia, linfocitosis atípica e insuficiencia hepática progresiva que condiciona el pronóstico (10% de mortalidad). Además, otro gran motivo de preocupación es la aparición de N.E.T o un SSJ, en el 1% de los pacientes medicados con esta droga, con una llamativa mayor incidencia en el sexo femenino^{13, 14}.



Foto 2. Iconografía realizada durante una toilette quirúrgica, se aprecia el extenso compromiso cutáneo.



Foto 3. Foto realizada durante un control clínico al mes de haber sido externada.

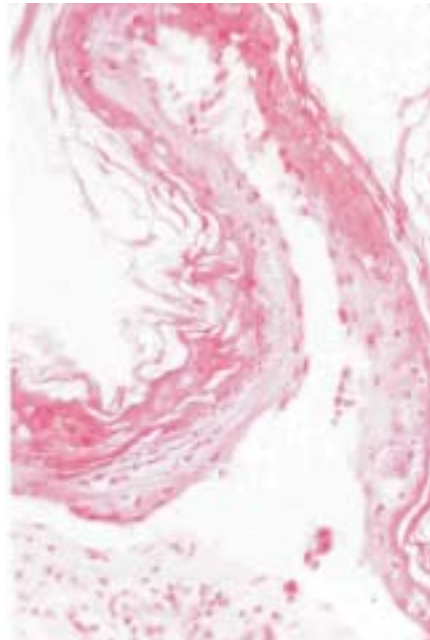


Foto 4. Se aprecia la epidermis completamente necrótica que se ha desprendido de la dermis.

Las variedades severas de EM son causa de emergencia médica donde equipos multidisciplinarios deben actuar de manera inmediata con determinación y certeza, para poder evitar serias complicaciones o aún la muerte del paciente.

La patogénesis de la N.E.T está determinada por la apoptosis de queratinocitos, mediada por la molécula citolítica que estos expresan llamada FAS ligando².

Aunque la aparición familiar es una característica rara en esta enfermedad, existe la posibilidad de una susceptibilidad genética, como lo comprueba la asociación con ciertos haplotipos HLA.

Las primeras manifestaciones consisten en síntomas generales inespecíficos de malestar general, fiebre, leve irritación de las mucosas bucal, conjuntival y genitoanal.

En el plazo de horas a pocos días, se observan máculas eritematosas o purpúricas con tendencia a confluir, por lo que rápidamente toda la superficie corporal se observa eritematosa.

Se pueden observar ampollas grandes y flácidas, desprendimientos epidérmicos en forma de grandes colgajos, especialmente en zonas de roce o fricción dejando amplias áreas desnudas.

El signo de Nicolsky es positivo. Las mucosas están intensamente afectadas, con lesiones erosivas y dolorosas en mucosas bucal, ocular, anal y genital. Es característica la afección de la mucosa bucal con formación de una costra hemática en el borde del labio inferior.

En casos graves la participación mucosa se puede extender a la mucosa traqueal, bronquial, faríngea y esofágica con posibilidad de complicaciones digestivas, respiratorias y cardio-pulmonar.

Como consecuencia de la gran extensión de las lesiones cutáneas, el paciente con N.E.T presenta complicaciones semejantes a las de un gran quemado, con la consiguiente facilidad para infectarse, en su inicio a nivel cutáneo, pero con posterior tendencia a extenderse, hasta provocar cuadros sépticos. Entre el 25 al 50% de estos pacientes fallecen por evolucionar a estados de fracaso multiorgánico².

La biopsia cutánea sólo está indicada si existen dudas diagnósticas, para descartar otras enfermedades, entre ellas el síndrome de piel escaldada estafilocócica. Sin embargo, últimamente se ha considerado importante el estudio histopatológico en la NET, ya que la intensidad del infiltrado inicial estaría en relación con el pronóstico, por lo que la realización de la biopsia, es válida.

En la N.E.T, la epidermis aparece necrótica en todo su espesor. Debido a la intensidad de la apoptosis de los queratinocitos se produce un despegamiento dermo-epidérmico y la lesión muestra, entonces, un patrón de ampolla subepidérmica.

El infiltrado inflamatorio en dermis papilar en general es escaso.

Acerca del Tratamiento, el medicamento causante, deberá suspenderse lo antes posible. Está bien demostrado que la mortalidad es menor en aquellos pacientes en los que se retira precozmente la droga responsable.

El paciente debe ser internado en áreas de Cuidados Intensivos, de preferencia en unidades para quemados¹⁰.

Se debe realizar un delicado control del equilibrio hidrosalino, calórico y de los parámetros de laboratorios. Se deben administrar coloides.

Es recomendable evitar los vendajes adhesivos por el dolor que ocasionan al cambiarse y por que aumentan el despegamiento dermo-epidérmico. Toda la superficie cutánea debe limpiarse cuidadosamente con un antiséptico, siendo el nitrato de plata al 0,5% y la clorhexidina los más utilizados. Son importantes las toillettes quirúrgicas realizada en forma seriada⁹.

Actualmente están en uso membranas de siliconas semipermeables flexibles y con péptidos purificados de colágeno dérmico porcino, que se utilizan para cubrir la superficie corporal². En el caso de no contar con estas membranas, se pueden reemplazar con films del tipo que se utilizan comunmente en la cocina.

Los antibióticos sistémicos deben usarse solamente si existe infección.

El tratamiento sistémico de los pacientes es controvertido y no existe una pauta terapéutica unánimemente aceptada⁸.

Los corticoides se pueden utilizar en la etapa aguda, no así en el periodo de estado ya que la cascada inmunológica que desencadenó el proceso inmunológico ya completó su acción⁸ y sólo obtendremos los efectos adversos de los mismos.

El uso de quimioterápicos es controversial.

Se han descrito respuestas favorables, con medicamentos que suprimen la acción de distintas citoquinas como anticuerpos monoclonales anti-factor de necrosis tumoral y/o el receptor de la interleucina 2 o la pentoxifilina, que disminuye la producción de factor de necrosis tumoral.

El óxido nítrico favorece la reepitelización, inhibe la infección e interactúa con los radicales libres, tiene también un efecto vasodilatador².

El compromiso epidérmico es un importante factor pronóstico en NET, las modalidades terapéuticas que inhiben la apoptosis, son de importancia en las fases tempranas de la enfermedad. La apoptosis es una forma de muerte programada que puede ser desencadenada por varios estímulos, incluidos estímulos señalados por los llamados receptores de superficie de la "muerte" como FAS, cuando se estimulan estos receptores en la superficie de los queratinocitos, se

inicia una cascada que transforma proenzimas (procaspasa) en enzimas activas (caspasa) con la consiguiente fragmentación del ADN nuclear⁶.

La Ig endovenosa contiene Ac anti FAS capaces de inhibir la apoptosis de queratinocitos in vitro, mediadas por FAS^{6, 7}. Se propone como alternativa terapéutica, la infusión temprana de altas dosis de Ig endovenosa, con una dosis total de 3 gr/ kg durante 3 días (1 gr/ kg por día, durante 3 días). Estudios realizados han encontrado con este tratamiento un porcentaje de supervivencia del 88% al día 45. Existen diferencias en cuanto al contenido de Ac anti FAS de una forma comercial a otra, esto probablemente explicaría, que otro estudio de publicación reciente no pudo encontrar ningún beneficio en su empleo³.

Un reciente artículo propone la utilización de plasmaféresis con Ig endovenosa, con buenos resultados. La plasmaféresis remueve la droga o los anticuerpos y es una alternativa a tener en cuenta cuando las lesiones progresan rápidamente durante el primer día de internación⁵.

Es una patología de extrema gravedad, con un índice de mortalidad alto (alrededor del 30%).

El pronóstico es independiente de cual sea el medicamento responsable y no existen estudios demostrando que unos fármacos son más agresivos que otros. Es más favorable el pronóstico en aquellos pacientes en los que la droga responsable se retira precozmente, mientras que empeora en los casos en que el fármaco tiene una vida media superior a 24 horas.

Se han identificado factores de mal pronóstico de esta enfermedad (SCORE TEN)^{3, 15}:

- Edad mayor de 40 años.
- Presencia de malignidad.
- Taquicardia mayor a 120 por minuto.
- Superficie cutánea afectada mayor al 10%.
- Insuficiencia renal.
- Acidosis metabólica.
- Pulsaciones mayores a 120 por minuto en el primer día de internación.

Se ha postulado recientemente la inclusión de parámetros histológicos dentro de los factores pronósticos. A mayor infiltrado mononuclear dérmico, peor pronóstico¹².

Bibliografía

1. Lyell. A Toxic epidermal necrolysis: an eruption resembling Scalding of the skin. *Br J. Dermatol* 1956; 68: 355-61.
2. Prof. Dr Marini A, Remorino L: Nuevo foco en eritema multiforme, tratamiento en base a la nueva clasificación y conocimientos etiopatogénicos. *Act terap Dermatol* 2003; 356-62.
3. Trent J, Kirsner R, Romanelli P y col: Analysis of intravenous immunoglobulin for treatment of toxic epidermal necrolysis using SCORTEN. *Arch Dermatol* 2003; 139-43.
4. Prins Ch, Kerdel F, Padilla S y col: treatment of toxic epidermal necrolysis with high dose intravenous immunoglobulins. *Arch Dermatol* 2003. 139: 26-32.
5. Lissia M, Figus A, Rubino C: Intravenous immunoglobulins and plasmapheresis combined treatment in patients with severe toxic epidermal necrolysis: preliminary report. *British journal of plastic Surgery* 2005. 504-10.
6. Chave T, Mortimer N, Sladden M, Hutchinson P: Toxic epidermal necrolysis: current, evidence, practical management and future directions. *Br J Dermatol* 2005; 153: 241-3.
7. Abe R, Shimizu T, Shibaki A y col. Toxic epidermal necrolysis and Stevens Johnson syndrome are induced by soluble Fas ligand. *Am J Pathol* 2003; 162: 1515-20.
8. Marini M, Gruber M, Remorino L, Escobar S: revisiones terapéuticas: tratamiento del eritema multiforme. *Act Therap Dermatol* 1997; 20(5): 375-80.
9. Wolff K, Tappeiner G: Treatment of toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol*. 2003; 139: 85-6.
10. Kelemn J, Cioffi W, Mc Manus W y col. Burn center care for patients with Toxic epidermal necrolysis. *Lancet* 1998; 352: 1586-9.
11. Johnson S, Baraboutis J, Sha R. Adverse effects associated with use of Nevirapine in HIV. *Jama* 2000; 284: 2722-3.
12. Quinn A, Brown K, Bonish B y col. Uncovering histologic criteria with pronostic significance in Toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol* 2005, vol 14; 683-7.
13. Fagot J, Mockenhaut M, Bouwes Bavinck J y col. Nevirapina and the risk of Stevens Johnson syndrome or Toxic epidermal necrolysis. *AIDS* 2001; 15: 1843-8.
14. Warren K, Kim N, Drolet B y col. Nevirapine associated Stevens Johnson syndrome. *Lancet* 1998; 351-67.
15. Bastuji- Garins S, Fouchard N, Bertocchi M. SCORTEN: a severity of illness score for toxic epidermal necrolysis. *J. Inv Dermatol* 2000; 115: 149.