

Necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson: las dos caras de una misma moneda

Revisión y actualizaciones. Parte I

Marta González Sabín

Facultativo Especialista en Dermatología Médico Quirúrgica y Venereología

Servicio de Dermatología

Hospital del Oriente de Asturias (Arriondas) y Hospital de Cabueñes (Gijón)

Principado de Asturias. España

e-mail: martagonzalezsabin@gmail.com

Introducción

La necrólisis epidérmica tóxica (NET) y el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) son considerados actualmente dos formas polares clinicopatológicas de la misma entidad, el complejo SSJ-NET, compartiendo ambos cuadros características clínicas, etiológicas, histológicas y terapéuticas. Actualmente se acepta que ambos cuadros forman parte del espectro de una reacción idiosincrásica a fármacos muy poco frecuente que aparece habitualmente en adultos y que con frecuencia tiene un pronóstico infausto.

Historia

Los términos actualmente empleados para describir estas dos formas, fueron acuñados por Stevens y Johnson en 1922 y por Lyell en 1956. Los dos primeros casos de SSJ fueron descritos en 1922 en dos pacientes pediátricos como un nuevo proceso que asociaba fiebre brusca, estomatitis y afectación ocular. El primer caso de NET fue descrito por Debre *et al.* en 1939, pero fue en 1956 cuando Alan Lyell propuso el término actual tras la descripción de 4 casos, uno de los cuales fue posteriormente reclasificado como síndrome de la

escaldadura estafilocócica.

Epidemiología

El complejo SSJ-NET afecta de forma similar a todos los países y a todas las razas. La incidencia global oscila entre 2 a 7 casos por millón de habitantes y por año, siendo aproximadamente de 0,4 a 1,9 y de 1,2 a 6 las incidencias por millón de habitantes y por año de la NET y del SSJ respectivamente. La frecuencia de aparición es mayor en ancianos y mujeres en relación con el mayor consumo farmacológico en estos dos grupos de población. En los niños la prevalencia es mucho menor y va aumentando de forma progresiva con la edad. Las tasas de mortalidad son mucho menores en la edad pediátrica excepto en pacientes menores de 6 meses, en los que el pronóstico es nefasto. Existen casos de debut neonatal que se atribuyen a la exposición farmacológica de la madre. Existen varios estudios que demuestran una frecuencia aproximadamente mil veces mayor en pacientes VIH que en la población general, con una incidencia estimada de 1 caso por cada mil habitantes y por año, atribuyéndose este hecho al importante consumo de fármacos antirretrovirales en este grupo.

Clasificación

Con fines pronósticos y terapéuticos se ha subdividido al complejo SSJ-NET en 3 grupos en función de la superficie corporal total erosionada o erosionable, clasificándose como SSJ aquellos casos en los que la superficie corporal afectada es menor del 10% y como NET aquellos pacientes que presentan un despegamiento de la superficie cutánea mayor del 30%. Los casos intermedios entre ambos extremos, los que presentan un despegamiento que oscila entre el 10-30% de la superficie corporal total, se han incluido dentro del grupo "superposición SSJ-NET". Por su comportamiento clínico y pronóstico, este grupo ha de ser manejado y tratado de forma similar a una NET.

Al inicio del cuadro, cuando la desepitelización no se ha producido por completo, los dos cuadros son indistinguibles. Además, ocasionalmente los casos de SSJ pueden evolucionar hacia una NET.

Eritema multiforme y SSJ/NET

Durante décadas no ha existido una diferenciación clara entre el complejo SSJ-NET y el eritema exudativo multiforme (EEM), de forma

que durante mucho tiempo los términos SSJ y EEM *major* fueron empleados como sinónimos. Actualmente se acepta que para diferenciar ambas entidades es necesario basarse en las manifestaciones clínicas (morfología y topografía) y en la extensión máxima de la superficie corporal total erosionada o erosionable. El EEM es una reacción de hipersensibilidad frente a diversos estímulos, más frecuentemente de origen infeccioso, siendo el antecedente reconocible más habitual la infección por el virus de herpes simple. De forma menos clara y más discutible también se ha relacionado con la infección por *Mycoplasma pneumoniae* y con fármacos. El EEM se caracteriza por la aparición de lesiones vesiculoampollosas, lesiones en diana típica y lesiones en diana atípica localizadas preferentemente en zonas acrales (parte distal de extremidades y cara). La superficie corporal total afectada siempre es menor del 10% y estos pacientes nunca desarrollan una NET. La afectación de las mucosas es frecuente, apareciendo en hasta el 60% de los casos, siendo la mucosa oral la más habitualmente afectada. Las manifestaciones sistémicas acompañantes suelen ser leves y la morbimortalidad mínima, aunque

las recurrencias suelen ser habituales. Clásicamente se clasifica al EEM en EEM *minor* cuando la afectación del estado general es mínima y sólo se encuentra afectación de una mucosa, y EEM *major* en los casos en que existe una afectación del estado general más importante y se afectan dos o más mucosas. En la tabla 1 se resumen las principales características que distinguen ambas entidades.

Manifestaciones clínicas

Un tercio de los pacientes presentan entre 1 y 3 días antes del inicio del cuadro manifestaciones prodrómicas que remedan un cuadro catarral, presentando febrícula o fiebre, artromialgias, faringitis, conjuntivitis, cefalea, anorexia y un exantema maculopapular morbiliforme o con lesiones tipo máculas en diana atípicas. Es difícil precisar si estas manifestaciones forman parte del complejo SSJ/NET o están en relación con una infección viral que pudiera hallarse implicada en su patogenia. El cuadro comienza con la aparición de máculas y pápulas eritematopurpúricas, lesiones en diana atípicas, exantema escarlatiniforme y/o vesículas que se distribuyen de forma simétrica en tronco, cara y parte proximal de las

	Eritema multiforme <i>maior</i>	SSJ/NET
Etiología	Infecciones víricas (VHS)	Fármacos, mycoplasma, ICH aguda, infecciones virales
Patogenia	Inmunidad humoral	Inmunidad celular
Histopatología	Predomina infiltrado inflamatorio	Predomina la necrosis de queratinocitos
Localización lesiones cutáneas	Acral	Predominio truncal y parte proximal de extremidades
Características de las lesiones cutáneas	Dianas típicas, atípicas, vesículas y ampollas	Dianas atípicas, máculas eritematosas o purpúricas, vesículas y ampollas. Signo de Nikolsky
% superficie cutánea afectada	Siempre menor de 10%	Variable
Afectación sistémica	Escasa	Importante
Pródromos	Cuadro de herpes simple	Cuadro pseudogripal
Evolución	Frecuentes recidivas	Un episodio si no se reintroduce el fármaco
Pronóstico	Bueno	Alto porcentaje de secuelas y mortalidad

Tabla 1. Diagnóstico diferencial entre EEM y el complejo SSJ/NET.

extremidades y se acompañan de una intensa sensación de ardor o dolor local. En pocos días las lesiones tienden a confluir y a generalizarse pudiendo afectar toda la superficie corporal excepto el cuero cabelludo que suele permanecer indemne. En un período variable entre

varias horas y varios días comienza la aparición de las lesiones características, ampollas flácidas y erosiones exudativas superficiales, en las que se observa una epidermis necrótica que se encuentra despegada de la dermis. La presión lateral sobre estas regiones produce

Necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson

un despegamiento completo de la epidermis, lo que se conoce como signo de Nikolsky (figura 1), que es de gran utilidad para cuantificar



Figura 1. Exantema eritematopurpúrico con necrosis y despegamiento epidérmico

la superficie corporal total despegada o despegable y decidir el manejo terapéutico más adecuado de estos pacientes en función de su pronóstico. Las zonas que con mayor frecuencia se erosionan son las zonas de presión y las expuestas a traumatismos, y es habitual la aparición de sangrado profuso en estas regio-

nes. Aunque existen pocos estudios al respecto, parece que la fase de extensión y progresión de las lesiones suele ser corta, en general menor de una semana.

Las lesiones mucosas van a estar presentes en más del 90% de los pacientes y se van a manifestar en forma de lesiones erosivas, úlceras, pseudomembranas y costras que suelen sangrar fácilmente y ser muy dolorosas (Figura 2).



Figura 2. Intensa afectación de mucosas oral y ocular.

Las mucosas más frecuentemente afectadas son, en orden descendente, la mucosa oral, la ocular, la genital y la anal, encontrándose implicadas con mucha frecuencia las mucosas internas digestiva, respiratoria y urogenital. Las lesiones mucosas más graves y con mayor porcentaje de secuelas importantes son las

oculares. Habitualmente no existe correlación entre la extensión y gravedad de las lesiones cutáneas y las lesiones mucosas.

La epitelización comienza entre 7-10 días tras el inicio del cuadro y suele ser completa en 20-30 días, siendo más lenta en las zonas de presión, maceración, sobreinfección y en las mucosas.

Manifestaciones sistémicas

Aunque clásicamente se considera la NET como un cuadro exclusivo de insuficiencia cutánea aguda, el despegamiento del epitelio de las mucosas internas va a ser el responsable del compromiso de numerosos órganos y sistemas.

La pérdida de las funciones de la epidermis, tanto de la función barrera e impermeabilizadora, como de la función termorreguladora, va a dar lugar a numerosas alteraciones sistémicas. En pacientes con importante porcentaje de superficie corporal total afectada, la pérdida transcutánea de líquidos, electrolitos y proteínas es masiva, provocando alteraciones hemodinámicas y electrolíticas graves, pudiendo ser el origen de insuficiencia aguda prerrenal, fallo renal agudo e incluso shock hipovolémico.

La pérdida de la función termorreguladora es compensada mediante un aumento del catabolismo basal y un aumento del gasto calórico para mantener la temperatura corporal, que se manifiesta en forma de fiebre y escalofríos. Adicionalmente existe una disminución de la acción de la insulina que se va a manifestar como hiperglucemia y glucosuria y que comporta que la fuente energética empleada sean las proteínas, dando lugar a hipoproteinemia, hipoalbuminemia e intensa excreción de derivados nitrogenados.

Las manifestaciones respiratorias son frecuentes y graves y pueden estar provocadas por un daño epitelial directo o secundario. Entre ellas mencionar el edema pulmonar subclínico, que puede desembocar en edema agudo de pulmón si la hidratación del paciente se produce de forma rápida, la neumonitis intersticial difusa, la bronquiolitis obliterante, el enfisema subcutáneo, el síndrome del distress respiratorio y las neumonías infecciosas.

Entre las manifestaciones digestivas deben resaltarse, por su frecuencia, los sangrados digestivos secundarios tanto a erosiones mucosas como a las úlceras gastrointestinales por estrés. La afectación esofágica se manifiesta

como disfagia, constricción o incluso como rotura esofágica y no es rara la aparición de cuadros de diarrea sanguinolenta. En más de la mitad de los pacientes habrá una elevación transitoria de las transaminasas, siendo poco frecuente la aparición de hepatitis franca.

Las manifestaciones hematológicas más comunes son la aparición de anemia de origen multifactorial y la linfopenia. Los casos de neutropenia suelen ir asociados un peor pronóstico.

Las manifestaciones renales son habituales y se han relacionado con los cambios hemodinámicos y con las propiedades nefrotóxicas de algunas citoquinas, que son capaces de producir necrosis tubular aguda y necrosis de células glomerulares, pudiendo desembocar este daño en un fallo renal agudo.

La aparición de infecciones es frecuente y representa una complicación grave en estos pacientes, ya que representa la principal causa de muerte. Pueden afectar exclusivamente a la piel o ser infecciones sistémicas y los agentes implicados con mayor frecuencia son el *Staphylococcus aureus* y la *Pseudomonas aeruginosa*. El deterioro del estado general, nivel de conciencia, estado hemodinámico, termo-

rregulación y función respiratoria, y el aumento del volumen gástrico residual en pacientes portadores de sonda nasogástrica y de las necesidades de insulina, se consideran los principales marcadores de sepsis. La hipertermia suele estar presente en estos pacientes por lo que no se considera un buen marcador de infección, a diferencia de la hipotermia.

Otros procesos como la miocarditis y la encefalopatía también pueden estar presentes.

Más información en:

García D, García-Patos V, Castells A. Síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica. *Piel*.2001;16:444-57.

Schwartz RA, McDonough PH, Lee BW. Toxic epidermal necrolysis: Part II. Prognosis, sequelae, diagnosis, differential diagnosis, prevention, and treatment. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69:187.e1-16.

Necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson

García I, Roujeau JC, Cruces M. Necrolisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson: clasificación y actualidad terapéutica. *Actas dermosifiliogr.* 2000;91:541-51.

Clavijo R, D'Avila I, García MJ. Síndrome de Stevens – Johnson: una forma grave de las reacciones adversas a medicamentos. *Biomedicina.* 2011;6:26-34.

Guía de Práctica Clínica. Diagnóstico y Tratamiento del Síndrome de Stevens-Johnson /Necrólisis Epidérmica Tóxica en el adulto. México; Secretaría de Salud, 2009.

Los autores de este artículo declaran no tener conflicto de intereses