

Necrólisis epidérmica tóxica medicamentosa asociada al tratamiento con nevirapina: a propósito de un caso

Reinaldo Luis Menéndez-Capote¹, Hilario Olo-Olo², Paulina Obono-Engang², María de los Angeles Chappotten-Delahanty³

¹Instituto de Medicina Tropical Pedro Kouri. La Habana. Cuba

²Policlínico Virgen de Guadalupe. Mongomo. Guinea Ecuatorial

³Hospital Clínico Quirúrgico Joaquín Albarrán. La Habana. Cuba

Recibido: 15/06/2019

Aceptado: 16/09/2019

En línea: 31/12/2019

Citar como: Menéndez-Capote RL, Olo-Olo H, Obono-Engang P, Chappotten-Delahanty MA. Necrólisis epidérmica tóxica medicamentosa asociada al tratamiento con nevirapina: a propósito de un caso. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2019 (Dic); 4(3): 107-110. doi: 10.32818/reccmi.a4n3a3.

Cite this as: Menéndez-Capote RL, Olo-Olo H, Obono-Engang P, Chappotten-Delahanty MA. Toxic drug epidermal necrolysis associated with nevirapine treatment: a case report. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2019 (Dic); 4(3): 107-110. doi: 10.32818/reccmi.a4n3a3.

Autor para correspondencia: Reinaldo Luis Menéndez-Capote. reinaldo@ipk.sld.cu

Palabras clave

- ▷ Necrólisis
- ▷ Síndrome de Stevens-Johnson
- ▷ Síndrome de sobreposición

Resumen

El síndrome de Stevens-Johnson, junto con la necrólisis epidérmica tóxica, forma parte de un mismo espectro con diferentes grados de afectación en mucosas y piel, cuya gravedad puede ocasionar la muerte. Es objetivo de este reporte evidenciar la presencia de esta entidad, que ha aumentado su incidencia, y en un colectivo sin experiencia en el manejo de estos casos. Paciente femenina de 22 años de edad, con antecedentes de infección por el virus de inmunodeficiencia humana y de haber comenzado tratamiento con nevirapina, fármaco antirretroviral inhibidor de la transcriptasa inversa vinculado al tratamiento de esta enfermedad. Fue ingresada por presentar graves lesiones cutáneas y mucosas. El tratamiento fue conservador y, aunque lento, la paciente evolucionó satisfactoriamente. El inicio temprano de las medidas de sostén, junto con la suspensión inmediata del fármaco, contribuye al buen pronóstico evolutivo de la enfermedad.

Keywords

- ▷ Necrolysis
- ▷ Stevens-Johnson syndrome
- ▷ Overlap syndrome

Abstract

Stevens-Johnson syndrome together with toxic epidermal necrolysis is part of a spectrum with different degrees of involvement in mucous membranes and skin, whose severity can cause death. The purpose of this report is to show the presence of this entity, which has increased its incidence, and in a group without experience in the management of these cases. A 22-year-old female patient with a history of human immunodeficiency virus infection and of having started treatment with nevirapine; antiretroviral drug reverse transcriptase inhibitor, linked to the treatment of this disease. It is admitted due to severe cutaneous and mucous lesions; the treatment was conservative and, although slow, the patient evolved satisfactorily. The early start of the support measures, together with the immediate suspension of the drug contribute to the good evolutionary prognosis of the disease.

Puntos destacados

- ▷ Se presenta un caso de síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica producido por nevirapina, con buena evolución tras la suspensión del mismo y la aplicación de medidas de soporte.
- ▷ El SCORTEN del caso también predijo el buen pronóstico del mismo.

Introducción

El síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET) son reacciones graves con extensa necrosis, desprendimiento de la epidermis y complicaciones mucocutáneas¹. El riesgo anual es de 1-6 y de 0,4-2

casos por millón de habitantes para el SSJ y para el NET, respectivamente, con un gran impacto social debido a su alta mortalidad². El SSJ es considerado como la etapa inicial de una reacción dérmica cuya presentación más severa es la NET, inflamación sistémica aguda que compromete piel, mucosas y epitelios respiratorios e intestinal³. Se han señalado diferentes teorías etiológicas, pero se aceptan los mecanismos patogénicos propuestos por Lyell en 1967^{1,4}, que involucra reacciones inmunológicas y un mecanismo final de apoptosis masiva de queratinocitos epidérmicos^{1,5}. Entre sus causas más frecuentes se han descrito las siguientes:

- Medicamentos (60% de los casos). Anticonvulsivantes y antiinflamatorios no esteroideos (AINE), así como antibióticos en el 34-80% de los casos.
- Infecciones. Asociadas a virus, micoplasmas, micobacterias y rickettsias.

- Otras condiciones predisponentes. Tumores malignos y patologías inmunológicas subyacentes.
- Idiopático. Factores genéticos asociados con HLA-B12.

La clínica habitual se inicia en las 8 semanas posteriores al comienzo del tratamiento. Se presenta un pródromo catarral de 1-14 días de duración; las lesiones maculopapilares se extienden centripetamente y evolucionan a vesículas confluentes, afectando por lo general la mucosa oral y conjuntival, y el área genital, que puede evolucionar ocasionalmente a NET³. Es común el desprendimiento de la capa superficial de la piel con una ligera presión de frotamiento (signo de Nikolsky positivo). En el transcurso de pocas horas, puede convertirse en extremadamente grave y el paciente puede morir en pocos días por choque, septicemia o fallo multiorgánico⁶. El SSJ y la NET sólo se diferencian a lo largo de un espectro de gravedad según el porcentaje de superficie corporal involucrada (< 10% en el SSJ; 10-30% en la superposición SSJ/NET; 30% en la NET^{1,6-8}). El 75% de los pacientes presentan secuelas, con hiper o hipopigmentación, distrofias ungueales, queratinización conjuntival y queratoconjuntivitis seca. En ocasiones, lesiones de córnea y simbléfaron².

El diagnóstico de la NET se realiza con el cuadro clínico, la identificación del fármaco u otra posible causa, además de los complementarios de rutina y el diagnóstico histológico. Los principales diagnósticos diferenciales son las enfermedades autoinmunes con diversas reacciones dérmicas, de tipo descamativo y exfoliativo.

El tratamiento sugerido se basa en la suspensión oportuna del agente causal, el apoyo nutricional e hidroelectrolítico, y el control de los procesos infecciosos, que constituyen la clave para una evolución favorable. La administración de gammaglobulina intravenosa y ciclosporina A parece ser efectiva⁹. Los pacientes con afecciones extensas deben ingresarse en una unidad de cuidados intensivos o de quemados, con monitorización de parámetros vitales¹⁻³.

En este artículo, comunicamos el primer caso reportado en el Policlínico Virgen de Guadalupe de una paciente con necrólisis epidérmica asociada a nevirapina, con el objetivo de evidenciar la presencia de esta entidad y alertar la sospecha y manejo a los médicos provenientes de países donde no existen las enfermedades infecciosas endémicas en la región.

Caso clínico

Antecedentes patológicos personales. Infección por VIH/SIDA hacía 3 años e inicio de tratamiento antirretroviral hacía 4 semanas (estavudina-30, lamivudina y nevirapina).

Clínica. Paciente de 22 años de edad, femenina, que 3 días después de comenzar tratamiento antirretroviral que incluía nevirapina, para su enfermedad de base, ingresó en otro centro asistencial por fiebre y lesiones con secreciones en piel y boca. Se trasladó a nuestro centro, donde fue ingresada el 20 de julio de 2014 para mejor estudio.

Exploración física:

- Mucosas. Hipocoloreadas, hiperemia conjuntival. Quemosis. Glositis con edema importante y lesiones blanquecinas.
- Piel. Lesiones hiperpigmentadas diseminadas, con edema labial y lesiones esfaceladas con pérdida de la epidermis, que cubrían casi un 40% de la superficie corporal. Algunas bullosas y vesiculares (**Figura 1** y **Figura 2**).
- Aparato respiratorio. Ruidos audibles y normales.

- Aparato cardiovascular. Ruidos cardíacos rítmicos y taquicárdicos. No soplos. Frecuencia cardíaca: 110 latidos por minuto (lpm). Tensión arterial (TA): 112-55 mmHg.
- Abdomen. Suave depresible, doloroso ligeramente a la palpación en hipocostrio derecho. Hepatomegalia de 2 cm lisa, firme.
- Sistema nervioso. Consciente y ligeramente desorientada, con lenguaje poco coherente. No déficit motor ni sensitivo. No signos meníngeos.



Figura 1. Lesiones descamativas y eritematosas en cara



Figura 2. Lesiones en piel del tronco

Pruebas complementarias:

- Hemoglobina: 9,7 g/dl.
- Hematocrito: 28,5%.
- Leucograma: $8,2 \times 10^9/l$. Segm./linfo.: 70/20%.
- Plaquetas: $344 \times 10^3/l$.
- Glicemia: 118 mg/dl.
- Creatinina: 1,04 mg/dl.
- Transaminasas G oxalacética: 35,2 UI.
- Transaminasas G pirúvica: 30,3 UI.
- VDRL sífilis: positivo.
- Gota gruesa malaria: negativa.
- Conteo global linfocitos: 1.640 linf./mm^3 .
- Test VIH: positivo.
- Test virus hepatitis B: negativo.
- Test virus hepatitis C: negativo.

En la radiografía de tórax no se observaban lesiones inflamatorias. No se realizó carga viral ni recuento de linfocitos CD4+ por dificultades económicas de la paciente.

Tratamiento instaurado. Recibió adecuada hidratación y se comenzó el tratamiento con ampicilina 1 g/6 h i.v. y analgésicos. Suspensión de la terapia antirretroviral. Por vía intravenosa se administró prometazina 25 mg/8 h e hidrocortisona 100 mg/6 h. Cura diaria de las lesiones con crema antibiótica. Aislamiento protector en cuarto individual.

Evolución

La paciente fue ingresada durante 20 días, con una evolución estable y notable mejoría de su estado general y orientación, por lo que fue trasladada nuevamente al hospital de procedencia.

Diagnóstico

- NET medicamentosa.
- Candidosis bucal.
- Lúes tardía adquirida latente.
- Infección por VIH/SIDA.

Discusión

Se describen las manifestaciones clínicas de una paciente con infección por VIH que recibió tratamiento con nevirapina y presentó un cuadro clínico dermatológico de NET, realizándose una revisión de esta entidad, que comparte características clínicas e histológicas similares con el SSJ pero que difieren en la extensión de las lesiones⁶. Se han descrito múltiples medicamentos que pueden originar este tipo de reacción, pero el advenimiento de la infección por el VIH ha incorporado los antirretrovirales a este listado^{1,4}. La nevirapina es un antirretroviral utilizado en el tratamiento del VIH e incluido dentro de los fármacos inductores de SSJ y NET^{4,10-13}. Las reacciones cutáneas asociadas a nevirapina son muy frecuentes (15-32%), originando usualmente lesión maculopapular leve y autolimitada. Sin embargo, el SSJ y la NET han triplicado su incidencia del 0,3-0,37% al 1% con mayor incidencia en el sexo femenino^{2,4,9,14}. Es más favorable el pronóstico en aquellos pacientes en los que la droga responsable se retira precozmente, mientras que empeora en los casos en los que el fármaco tiene una vida media superior a 24 horas⁴. En el caso reportado, la suspensión del fármaco y las medidas de sostén influyeron en la evolución favorable de la misma.

La escala SCORTEN (SCORE of TEN) identifica diferentes factores que pueden orientarnos en el pronóstico de esta enfermedad^{6,9} (**Tabla 1**). En este caso, el parámetro alterado fue el porcentaje de superficie afectada con una baja mortalidad.

Bibliografía

1. Alerhand S, Cassella C, Koefman A. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in the pediatric population: a review. *Pediatr Emerg Care*. 2016; 32(7): 472-476. doi: 10.1097/PEC.0000000000000840.
2. Torres M, Olmos E. Reacciones medicamentosas severas. Síndrome de Stevens-Johnson y síndrome DRESS. *Acta Médica Colombiana (Internet)*. 2013; 38(2): 76-82. Accesible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/amc/v38n2/v38n2a08.pdf> (acceso 09-04-2019).
3. Melloni Magnelli L, Padrón Flores AE, Larrazábal Aguerrevere LI, Sony Avenaño BN. Necrólisis epidérmica tóxica inducida por fármacos. Caso clínico. *Cir Plást Iberolatinoam (Internet)*. 2008; 34(4). Accesible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0376-78922008000400008 (acceso 09-04-2019).
4. Marini M, Ubaldini G, Ubaldini J, Chercoff J, Lozano K. Necrólisis epidérmica tóxica por nevirapine. Una patología poco frecuente en un servicio de terapia intensiva. *Medicina Intensiva*. 2007; 24(1): 39-43. Accesible en: <http://revista.sati.org.ar/index.php/MI/article/view/183/57>
5. Blanco C, Tablante C, Madrid G, González C, Madrid E, Solórzano C. Síndrome de Stevens-Johnson: necrólisis epidérmica tóxica de etiología multifactorial. *VITAE Academia Biomédica Digital (Internet)*. 2006 enero-marzo. Accesible en: <http://www.bioline.org.br/pdf/va06008> (acceso 15-05-2019).
6. Akıncı B, Siviş ZÖ, Şahin A, Karapınar DY, Balkan C, Kavaklı K, et al. Síndrome de Stevens-Johnson asociado al tratamiento con metotrexato de la leucemia linfoblástica aguda: a propósito de un caso. *Arch Argent Pediatr*. 2018; 116(3): e459-e462. doi: 10.5546/aap.2018.eng.e459.
7. González ME, Wertheim H. Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET) (Internet). Miami. University of Miami Miller School of Medicine, 2012. Accesible en: <https://www.msmanuals.com/es/professional/trastornos-cutáneos/hipersensibilidad-y-trastornos-inflamatorios-cutáneos/síndrome-de-stevens-johnson-ssj-y-necrólisis-epidérmica-tóxica-net> (acceso 10-05-2019).
8. Bonilla-Rojas J, Hernández-Cabeza A, Villasis-Keever MA, Serret-Montoya J, Cárdenas-Navarrete R. Síndrome de Stevens-Johnson en pediatría, reporte de un caso por el uso de antiepilépticos (Internet). *Rev Mex Pediatr*. 2018; 85(6): 226-229. Accesible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/pediat/sp-2018/sp186g.pdf> (acceso 10-05-2019).
9. Reynoso DC, Villagrán PM, Rodríguez MN, Rodríguez BS, Acosta CA, Alcántar E, et al. Abordaje terapéutico del síndrome de necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Brocq-Lyell). *Dermatol Rev Mex*. 2009; 53(6):

SCORTEN: parámetros de pronóstico		SCORTEN/mortalidad	
Parámetro	Puntaje	Puntaje	Mortalidad
Edad > 40 años	Ausencia = 0 puntos Presencia = 1 punto	0-1 puntos	3,2%
Superficie cutánea afectada > 10%		2 puntos	12,2%
Taquicardia > 120 lpm		3 puntos	35,3%
Nivel glucosa > 252 mg/dl		4 puntos	58,3%
Nivel sérico urea > 28 mg/dl		≥ 5 puntos	90%
Nivel bicarbonato < 20 mEq/l			
Presencia de cáncer/enfermedad hematológica maligna			

Tabla 1. Escala SCORTEN

- 288-294. Accesible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/derrevmex/rmd-2009/rmd096e.pdf>
10. Yuniastuti E, Widhani A, Karjadi TH. Drug hypersensitivity in human immunodeficiency virus-infected patient: challenging diagnosis and management. *Asia Pac Allergy*. 2014; 4(1): 54-67. doi: 10.5415/apallergy.2014.4.1.54.
11. Quintero Castro D, Cruzata Quintero Y, Durán Morgado D. Síndrome de Stevens-Johnson y uso de corticosteroides. *Rev. Inf. Cient.* (Internet). 2017; 96(2). Accesible en: <http://www.revinfcientifica.sld.cu/index.php/ric/articulo/view/12> (citado 13-11-2019).
12. García Fernández D, García-Patos Briones V, Mollet Sánchez J, Castells Rodellas A. Stevens-Johnson syndrome due to nevirapine. *Rev Clin Esp*. 2000; 200(3): 179-180. doi: 10.1016/s0014-2565(00)70598-4.
13. Accord Healthcare, SL. Ficha Técnica Nevirapina Accord. 200 mg comprimidos EFG (Internet). Barcelona. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Septiembre 2016. Accesible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/75787/FichaTecnica_75787.html (acceso 05-08-2019).
14. Saralegui M, Arteta Z. Reacciones cutáneas adversas secundarias a nevirapina (Internet). Montevideo. Ateneo. 2016. Accesible en: http://www.infectologia.edu.uy/images/archivos/ateneoNVP_abr2016.pdf (acceso 10-05-2019).