

# TRIMETOPRIM-SULFAMETOXAZOL: UN CASO DE NECRÓLISIS EPIDÉRMICA TÓXICA

Kevin O'neal Flores Andrade<sup>1</sup>, Elsie Marieva Alvarado Erazo<sup>1</sup>, Toledo Enma<sup>1</sup>, Edwin Garcia<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Residente de Medicina Interna primer año, Hospital Roosevelt

<sup>2</sup> Médico Dermatólogo, Jefe Unidad de Dermatología Hospital Roosevelt.

## ABSTRACT

Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET) es una rara pero grave emergencia caracterizada por difusa exfoliación de la piel y las membranas mucosas debido a pérdida de la epidermis, mediada por respuesta inmune que puede llevar a sepsis y fallo ventilatorio. El Trimetropin-Sulfametoxazol es un antibiótico ampliamente utilizado que es causa de dicha entidad. El diagnóstico prematuro y el tratamiento agresivo es esencial para la reducción de los elevados niveles de morbilidad y mortalidad asociadas con esta enfermedad. Presentamos un caso que fue precipitado debido al uso de Trimetropin-Sulfametoxazol en un hombre de 22 años de edad.

## INTRODUCCIÓN

Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET) es una reacción adversa cutánea severa caracterizada por pérdida de la epidermis. La tasa de incidencia es 0.5-1.4 personas por millón por año y la tasa de mortalidad promedio es 25-35%.<sup>2-7</sup> La edad media de los pacientes afectados es de 42,6 años.<sup>1</sup> En 1956, Lyell reportó cuatro casos de erupciones en la piel después de la ingesta de fármacos, infección por estafilococos o de etiología indeterminada. Más de 200 medicamentos han sido implicados como desencadenantes de NET, con nuevos fármacos implicados casi tan pronto como están en el mercado y entre estos se incluyen antibióticos tipo sulfonamida (Trimetropin-Sulfametoxazol), Beta-lactámicos, Quinolonas, Nevirapina, Abacavir, Alopurinol, Lamotrigina, Tetraciclinas y medicamentos no esteroides anti-inflamatorios.<sup>2</sup> El primer síntoma de presentación puede ser un pródromo gripal con fiebre, malestar general o faringitis que puede ocurrir antes de la aparición de los síntomas mucocutáneos. Clínicamente, hay máculas atípicas aparecen en la piel con posterior confluencia para formar ampollas flácidas que se desprenden con áreas de necrosis epidérmica. El diagnóstico de NET es a partir del reconocimiento de los signos clínicos y biopsia de la piel demostrando la necrosis de todo el espesor de la epidermis y apoptosis de queratinocitos; el rápido diagnóstico, la suspensión del fármaco causante y el inicio de tratamiento de apoyo son esenciales para un mejor pronóstico y evitar las secuelas. Hasta ahora, los corticosteroides sistémicos e inmunoglobulinas intravenosas (IG IV) se han utilizado como una de las intervenciones activas más comunes.<sup>5</sup>

## Presentación de Caso

Paciente masculino de 22 años de edad, procedente y residente de Ciudad Guatemala, se presentó a la emergencia del Hospital Roosevelt, con historia de erupciones maculopapulares dolorosas y eritema en región de tórax de 4 días de evolución, inicio gradual, que progresa con carácter descendente, hasta generalizarse, asociado a malestar general, hiporexia y postración. Entre sus antecedentes refiere haber sido hospitalizado en el servicio de Ortopedia por una fractura de fémur izquierda en octubre del 2015 con un reingreso en Abril 2016 debido a rechazo del material de osteosíntesis, retiro clavo endomedular y colocación de fijador externo, con posterior infección del sitio quirúrgico, pero con adecuado curso clínico y egresado con Trimetropin-Sulfametoxazol y Fluoroquinolonas vía oral debido a Osteomielitis crónica. A la exploración física, paciente luce en regulares condiciones generales, temperatura axilar de 38.4 oC, FC 95 lpm, presión arterial normal, lucido y orientado. Con lesiones eritemato-escamosas generalizadas hiperqueratósicas con tendencia a la descamación, que respeta únicamente mucosa oral y anal, con signo de Nikolsky positivo y fisuras en áreas de flexión. En muslo izquierdo con fijador externo con secreción verdosa y fétida (Imagen 1 y 2). Laboratorialmente, se evidencia leucocitosis con Gb 61,000 cels/mm con predominio segmentados del 91%, PCR 3.75, Hb 10.5 gr/dl y creatinina 1.99 mg/dl, por lo que se decide iniciar su manejo en área de intensivo con Metilprednisolona, Vancomicina e Imipenem por Osteomielitis crónica de muslo ya descrito y fluidoterapia, previa toma de hemocultivos y cultivo de secreción, que posteriormente se aísla cultivo positivo para *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Cándida tropicalis*. Paciente evoluciona satisfactoriamente con resolución del cuadro dermatológico e infeccioso concomitante.

Imagen 1.

Imagen 2.

Se observan lesiones hiperqueratósicas, eritematosas con tendencia a la descamación en toda la extensión corporal.



## DISCUSIÓN

El síndrome de Lyell, eritrodermia bulosa con epidermiólisis, epidermiólisis aguda tóxica universal, epidermiólisis aguda combustiforme, toxicodermis bulosa, dermatitis bulosa aguda, síndrome de Brocq-Lyell, eritrodermia penfigoide o Necrólisis Epidérmica Tóxica como se conoce actualmente, es una enfermedad rara, de aparición súbita, que se caracteriza por la aparición de ampollas y la descamación extensa de la piel. Es la forma más severa de un espectro de síndromes, que se define cuando afecta  $\geq$  del 30% de la superficie corporal.<sup>1</sup>

Esta enfermedad tiene una incidencia a nivel mundial de 0.5-1.4 casos por millón de habitantes de forma anual.

El pico de edad es entre 46 – 63 años. En cuanto al sexo, hay un predominio en el sexo femenino (relación hombre: mujer, 1.6; 2) dato que difiere de nuestro caso, que corresponde a un paciente de 29 años, de sexo masculino.<sup>2-5</sup>

La inmonopategenesis se basa en la hipersensibilidad específica fármacos que conducen al complejo mayor de histocompatibilidad clase I que es seguida por una expansión de linfocitos T citotóxicos, que conduce a una infiltración de lesiones de la piel con linfocitos T citotóxicos y las células Natural Killer.<sup>4</sup>

El 80 al 95% de los casos de NET son producidos por fármacos, principalmente anticonvulsivos, como la fenitoína y la carbamacepina, barbitúricos, antiinflamatorios no esteroideos derivados del oxicam, sulfonamidas, macrólidos y quinolonas y en menor proporción por infecciones, vacunas y por la enfermedad injerto-contrahuésped. En menos del 5% de los casos de NET no se identifican causas, considerándose idiopática. Esto coincide con nuestro caso, en el que la causa medicamentosa fue por sulfonamidas, medicamento etiológico frecuentemente causante de este padecimiento.<sup>4,5</sup>

Los síntomas iniciales no son específicos e incluyen fiebre, astenia, cefalea, odinofagia, náuseas, vómitos, mialgias y artralgias. La NET inducida por medicamentos se presenta típicamente con fiebre y síntomas similares a cuadro gripal 1 a 3 semanas después de la aplicación del presunto fármaco. De 1 a 3 días más tarde, los primeros signos pueden darse en las membranas mucosas, incluyendo los ojos, la boca, la nariz y los genitales, hasta el 90% de los casos. Los pacientes también pueden desarrollar anemia, trombocitopenia, neutropenia, alteración en las pruebas de función hepática y desequilibrios de electrolitos.<sup>5,6</sup>

En 2000, Bastuji-Garin et al.<sup>7</sup> publicaron un sistema de puntuación validado para pronóstico de NET, llamado SCORTEN, que utiliza siete parámetros clínicos para predecir la probabilidad de mortalidad hospitalaria (Tablas 1 y 2). Con el aumento de las puntuaciones que predicen las tasas de mortalidad más altas, debe calcularse en toda NET dentro de las primeras 24 h del ingreso.

**Tabla 1**

**SCORTEN Score**

- Edad mayor de 40 años
- Presencia de enfermedad maligna
- Frecuencia cardiaca mayor de 120 latidos/min
- Desprendimiento epidérmico mayor que 10% de SCT en la admisión
- Urea sérica mayor a 10 mmol/L
- Glucosa sérica mayor a 14 mmol/L
- Nivel de Bicarbonato menor a 20 mmol/L

Tomado de: Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery (2016)  
SCT: Superficie Corporal Total

**Tabla 2**  
**PREDICCIÓN DE MORTALIDAD SEGÚN SCORTEN**

Parámetros	Probabilidad de Muerte
1	1%
2	4%
3	12%
4	32%
5	62%
6	85%
7	95%
8	99%

Tomado de: Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery (2016)

El diagnóstico es más que todo clínico. Si se realiza biopsia, se evidencian abundantes queratinocitos necróticos dispersos a lo largo de la unión dermoepidérmica, así como células mononucleares dentro de la epidermis.<sup>3,4</sup> Estudios de inmuno histoquímica, se llevan a cabo para descartar enfermedades autoinmunes, junto con antecedente previo de consumo de fármaco desencadenante, como sucedió en nuestro paciente.<sup>7</sup>

Entre los pacientes con diagnóstico secundario de NET los diagnósticos primarios más comunes, incluyen septicemia y sus diversos subtipos, incluyendo la septicemia *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina, por especies de *Pseudomonas*, *E. coli* y septicemia por bacterias gram negativas. este caso se encontró una marcada leucocitosis con predominio de segmentados desencadenado por la osteomielitis crónica,

y aunado por reacción de hipersensibilidad cutánea, los resultados de hemocultivos y cultivos de secreción con resultado positivo para *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomona aeruginosa* y *Cándida tropicalis*, por lo que se inició tratamiento antibiótico con Vancomicina e Imipenem<sup>3-5</sup>

No existe un tratamiento unificado en el mundo debido a la baja incidencia del NET. Los recursos en diferentes partes del mundo son variables y el abordaje terapéutico depende de los insumos con los cuales se disponga. El abordaje primario de estos pacientes consiste en un tratamiento de soporte con un correcto aporte de líquidos y electrolitos, apoyo nutricional y manejo de la temperatura corporal, además el control de las infecciones u otras complicaciones que se puedan presentar, sin embargo el manejo debido a la patogenia de la NET representan una respuesta inmunológica a un agente exógeno, la administración sistémica de los corticosteroides se ha utilizado con la esperanza de mejorar resultados clínicos.<sup>7</sup>

Otra alternativa controversial es Inmunoglobulina Intravenosa (IGIV), que incluye auto anticuerpos contra fracción Fas. En un estudio piloto, diez pacientes con biopsia comprobada que fueron tratados con IGIV sin mortalidad y ningún efecto sistémico contraproducente.<sup>3</sup> Con el tratamiento de IGIV los pacientes muestran una disminución del complejo Fas y FasL en el postratamiento. La dosis de IGIV usado fue 0,4 g/kg/día por debajo de la utilizada en otros estudios. Los investigadores no encontraron ninguna ventaja para la IVIG en cualquier nivel SCORTEN y hubo una mayor mortalidad en el grupo de que recibieron IGIV versus el grupo de control. (41,7% frente a 28,6%).<sup>5</sup>

En general, es difícil conciliar estos resultados contradictorios y por ello, el entusiasmo inicial del uso de IGIV en el tratamiento de NET ha disminuido. Por otra parte, la plasmáfesis se ha también implementado, y muchos se han beneficiado al eliminar elementos patógenos no dializables en la sangre entera. Esta se extrae del paciente y se separa en sus componentes celulares y el plasma del paciente normalmente se desecha eliminando el toxico causal. Sin embargo, un informe de una serie

de ocho los pacientes tratados con plasmáfesis en Suecia, no mostraron diferencia en la supervivencia en comparación con los grupos tratados.<sup>6</sup>

## REFERENCIAS

1. Roland Gerull, md; Mathias Nelle, md; Thomas Schaible, Mdtotoxic Epidermal Necrolysis and Stevens-Johnson Syndrome: a review, crit care med 2011 vol. 39, no. 6
2. Sharon see and James M Mumford, trimethoprim/sulfamethoxazole—induced toxic epidermal necrolysis ann pharmacother june 2001 35: 694-697, doi:10.1345/aph.10310
3. Sylvia Aide Martínez-Cabriales, Minerva Gómez-Flores y Jorge Ocampo-Candiani. Actualidades en farmacodermias severas: síndrome de Stevens-Johnson (ssj) y necrólisis epidérmica tóxica (net). Gac med Mex. 2015;151:777-87
4. Yuri Kinoshita\*, Hidehisa Saeki. A review of toxic epidermal necrolysis management in Japan. Allergology International xxx (2016) 1e6
5. Derek y. Hsu, Joaquin Brieva, Nanette B. Silverberg and Jonathan i. Silverberg. Morbidity and mortality of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in united states adults. Journal of investigative dermatology (2016) 136, 1387e1397
6. D. Creamer, s.a. Walsh, p. Dziewulski , I.s. Exton, h.y. Lee, j.k.g. Dart, et. Al. Uk guidelines for the management of StevensenJohnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in adults 2016. Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery (2016) 69, e119ee153
7. Sahar Kohanim, md, Sotiria Palioura, md, phd, Hajirah N. Saeed, Md, Esen K. Akpek, Md, guillermo amescua, md, sayan basu, mbbs, Ms, et. Al. Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis a comprehensive review and guide to therapy. I. Systemic disease. The ocular surface / January 2016, vol. 14 no. 1
8. Mario Elías Herrera Cedeño, Brenda Ileana Zúñiga Saá, Christian Ortega Loubon. Síndrome de Iyell: reporte de un caso. 2011 vol. 7 no. 3:4