

Pentoxifilina: una aproximación terapéutica en el manejo de necrólisis epidérmica tóxica

Reporte de un caso

Pentoxifiline: a therapeutic approach in the management of toxic epidermal necrolysis.

Case Report

FRANCISCO VALLEJO, LUCY GARCÍA, FRANCO VALLEJO • CALI

Resumen

Hombre de 21 años, con aparición de lesiones ampollosas en más de 30% de la superficie corporal total (SCT), con antecedente de consumo de sulfas en los 15 días previos a la aparición de los síntomas. Se hizo diagnóstico de necrólisis epidérmica tóxica (NET) y se inició manejo con pentoxifilina y soporte hidroelectrolítico, con evolución satisfactoria y ausencia de complicaciones. El caso presentado a continuación reviste especial interés considerando el no acuerdo general en el momento para el manejo de esta entidad y los resultados ampliamente favorables que ofrece la pentoxifilina en su manejo, perfilándola como una opción terapéutica de alto costo-efectividad en nuestro medio. (*Acta Med Colomb 2007; 32: 16-19*).

Palabras clave: *pentoxifilina, factor de necrosis tumoral alfa, necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson.*

Abstract

21 year old male with bullous lesions in more than 30% of total body surface (TBS), history of sulphur intake 15 days before the symptoms onset. The diagnosis was toxic epidermal necrolysis (TEN) and treatment pentoxiphiline and hydroelectrolitic was started, with satisfactory evolution without complications. This case is especially interesting considering the non general consensus at present regarding this entity's management and the very favorable results of pentoxiphiline, as a high cost-effective therapeutic option in our country. (*Acta Med Colomb 2007; 32: 16-19*).

Key words: *pentoxiphiline, tumor necrosis factor alpha, toxic epidermal necrolysis, Stevens - Johnson syndrome.*

Dr. Francisco J. Vallejo: Residente Medicina Interna; Dra. Lucy García: Dermatóloga, Docente; Franco A. Vallejo: Estudiante Medicina. Universidad del Valle. Cali
E-mail: homefra78@gmail.com, homefra78@yahoo.es
Recibido: 29/XI/06 Aceptado: 14/II/07

Introducción

La pentoxifilina, un inhibidor inespecífico de la fosfodiesterasa, con usos a lo largo de la historia en enfermedades vasculares, podría tener un papel como inmunomodulador a través de la vía del factor de necrosis tumoral (1), especialmente en la necrólisis epidérmica tóxica, una entidad que tiene su etiopatogenia a través de éste y que podría ser intervenida con el uso de la pentoxifilina (3), de fácil acceso en nuestro país y con un perfil farmacológico favorable.

Caso clínico

Hombre de 21 años quien consultó por cuadro de ocho días de lesiones vesiculares en región perioral,

manejadas con aciclovir tópico sin mejoría, las cuales presentaron extensión a cara, tórax anterior y dorso, genitales y cavidad oral, con empeoramiento del estado general. Como único antecedente de importancia refiere uso de trimetoprim/sulfametoxazol (TMS/SMX) 160/800 mg durante los 15 días precedentes a la aparición de las lesiones.

Ingresó en regulares condiciones generales: hipotenso, taquicárdico, taquipneico y febril (TA: 90/60 mmHg FC: 124 lpm FR: 28 rpm T: 38,4°C).

En cuero cabelludo no presentaba lesiones, la piel tenía lesiones ampollosas en cara y costras necróticas en área nasal y oral (Figura 1). Ampollas tensas en miembros

superiores e inferiores (Figura 2), con exfacelación en tórax anterior y dorso (Figura 3) y genitales.

Entre los exámenes paraclínicos de ingreso (Tabla 1), se destacó la presencia de bandas y anemia leve en el hemograma, hipoalbuminemia, pruebas de función renal y glicemia dentro de límites normales.

Con los hallazgos clínicos, paraclínicos y antecedentes medicamentosos (consumo de TMP/SMX) y considerando un compromiso de más de 30% de la SCT se hizo diagnóstico de necrólisis epidérmica tóxica (NET).

Se inició manejo con soporte hidroelectrolítico, pentoxifilina endovenosa en infusión continua en dosis de 0.6 mg/kg/hora por diez días, curaciones diarias con solución salina y vaselina.

El paciente evolucionó hacia la mejoría, con desaparición de los signos de respuesta inflamatoria sistémica y adecuada reepitelización de la superficie corporal afectada (Figuras 4 y 5).



Figura 1. Lesiones ampollosas y costras necróticas en área perioral, nasal; con desprendimiento epidérmico en región malar. Nótese el cuero cabelludo indemne.



Figura 2. Lesiones maculopapulares y ampollosas en miembro inferior.

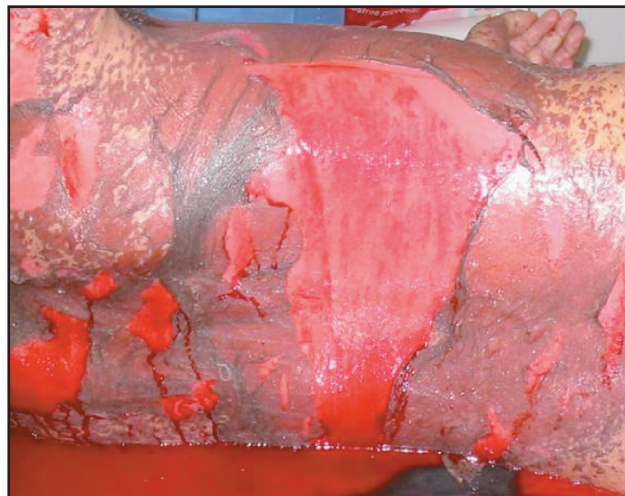


Figura 3. Presencia de desprendimiento epidérmico que afecta más del 30% del área de superficie corporal total.



Figuras 4 y 5. Nótese la marcada mejoría con el tratamiento instaurado.

Se dio salida al décimo día de hospitalización, con pentoxifilina oral en dosis de 400 mg cada 12 horas por cuatro semanas y se citó a control en la consulta externa.

Discusión

La pentoxifilina es un derivado de la xantina, inhibidor no específico de las fosfodiesterasas, encargada de la degradación enzimática del AMPc y CMPC (4).

Por décadas se ha utilizado en el tratamiento de múltiples patologías circulatorias como enfermedad arterial oclusiva y enfermedad cerebrovascular, siendo por esto el primer fármaco conocido con propiedades reológicas (5).

Desde hace menos de 15 años su uso en entidades dermatológicas ha tenido un incremento debido a sus efectos biológicos e inmunomoduladores (6).

La pentoxifilina interviene en las diferentes etapas de la inflamación de la piel, disminuyendo la síntesis de citoquinas proinflamatorias, como el TNF-alfa (factor de necrosis tumoral), la adhesión de los linfocitos a células vasculares, la migración de las células inflamatorias mediada por receptores quimiotácticos, y obstaculiza la interacción entre células inflamatorias, células dérmicas y epidérmicas.

La necrólisis epidérmica tóxica y el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) constituyen un espectro de entidades toxicodérmicas graves y agudas, caracterizadas por lesiones maculopurpúricas y ampollas ampliamente distribuidas en todo el tegumento, con compromiso de mucosas y del estado general. Se clasifican de acuerdo con el porcentaje de superficie corporal comprometida: menor de 10%, SSJ; de 10 a 30% superposición SSJ-NET y mayor de 30%, NET (7-9).

La NET es asociada en la mayoría de los casos (90%) al uso de medicamentos (10), comúnmente las sulfas y anticonvulsivantes aromáticos (fenitoína). La incidencia varía entre 0,4 y 1,2 casos millones/habitantes/año y del SSJ dos a seis casos millones/habitantes/año. Las dos constituyen 1% de las toxicodermias hospitalizadas y son consideradas unas verdaderas emergencias dermatológicas (12).

La mortalidad es mayor del 50% y el pronóstico se basa en la escala de gravedad para la necrólisis epidérmica tóxica (SCORTEN) descrito por Garin et al (11), donde se asume una probabilidad de muerte de 3.2% cuando está presente un solo factor de riesgo, pero se eleva a 90% cuando cinco o más factores están presentes al momento de la hospitalización (Tabla 2).

Las complicaciones más frecuentes son: el desequilibrio hidroelectrolítico, sobreinfección, alteraciones en la termorregulación, disfunción del sistema inmunológico, anomalías hematológicas y compromiso de mucosas orofaríngea, ocular, genital y anal. La principal causa de muerte es el compromiso del epitelio traqueobronquial.

Considerando que el mecanismo definitivo a nivel inmunológico en NET es la apoptosis de los queratinocitos mediada por TNF (7-9), se define desde el punto de vista molecular la posible efectividad de la pentoxifilina, como factor inmunomodulador en la patogénesis de aquella, lo cual vendría a confirmar las observaciones clínicas de la efectividad de este medicamento en el tratamiento de esta entidad.

En el caso de nuestro paciente, la evolución clínica favorable probablemente se debió a la intervención oportuna multidisciplinaria, al uso de pentoxifilina, un puntaje de SCORTEN de dos y a la ausencia de complicaciones durante la hospitalización.

Sin embargo, la ausencia de ensayos clínicos controlados evaluando la efectividad de la pentoxifilina en esta entidad, nos obliga a plantear la necesidad de comparar este medicamento frente a otros regímenes terapéuticos.

Pero es necesario seguir considerando a este fármaco como un gran complemento terapéutico muy eficaz, debido a sus acciones hemorreológicas, protectoras del endotelio, antiinflamatoria, reguladora de la hipercoagulabilidad e inmunomoduladoras.

Referencias

1. **Berman B, Wietzerbin J, Sanceu J, Merlin G, Duncan MR.** Pentoxifylline inhibits certain constitutive and tumor necrosis factor-alpha-induced activities of human normal dermal fibroblasts. *J Invest Dermatol* 1992; **98**: 706-12.

Tabla 1. Exámenes de laboratorio.

	Ingreso	2 días
Hemoglobina	11.9 g/dl	11 gr/dl
Leucocitos	9700 /mm ³	9900 /mm ³
Neutrófilos	69%	73.5%
Linfocitos	16%	11%
Plaquetas	509.000/mm ³	520.000/mm ³
Albúmina	2.6 gr/dl (3.5 - 5.5)	-
BUN	9 mg/dl	-
Creatinina	0.8 mg/dl	-
Glicemia	95 mg/dl	-
HIV	Negativo	-
Sodio	135 mEq/l	145 mEq/l
Potasio	4.5 mEq/l	4.0 mEq/l
Cloro	100 mEq/l	98 mEq/l
Bicarbonato	26 mEq/l	-
Hemocultivos	-	Negativos (2)
Urocultivo	-	Negativo

Tabla 2. Tasa de mortalidad de acuerdo con el nivel de SCORTEN.

SCORTEN*	Tasa mortalidad %	Odds ratio	95% IC
0-1	3.2	1.0	
2	12.1	4.1	0.5-35.2
3	35.3	14.6	2.0-138
4	58.3	42.0	4.8-367
>5	90	270.0	15-487

*SCORTEN. Representa el número de parámetros para pronóstico y mortalidad: edad > 40 años, presencia de malignidad, taquicardia (>120 lpm), SCT comprometida >10%, glucosa sérica (>14 mmol/L), bicarbonato sérico (< 20 mmol/L). Un valor de 1 es asignado a cada parámetro.

2. **Salyer JL, Bohnsack JF, Knap WA, Shigeoka AO, Ashwood ER, Hill HR.** Mechanisms of tumor necrosis factor-alpha alteration of PMN adhesion and migration. *Am J Pathology* 1990; **136**: 831-41.
3. **Funk JO, Maibach HL.** Horizons in pharmacologic intervention in allergic contact dermatitis. *J Am Academy Dermatology* 1994; **31**: 999-1014.
4. **Ward A, Clissold SP.** Pentoxifilina: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and its therapeutic efficacy. *Drugs* 1989; **34**: 50-97.
5. **Porsche E, Stefanovich V.** The influence of pentoxifyline on ATPase activity of human erythrocyte membranes. *IRCS J Med Sci* 1978; **6**: 285.
6. **Redondo P, Ruiz Erenchon F, Monedero P, Iglesias ME, Monedero P, Quintanilla E.** Toxic epidermal necrolysis treatment with pentoxifyline. *Br J Dermatology* 1994; **130**: 688-89.
7. **Roujeau JC, Chosidow O, Saiag P, Guillaume JC.** Toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome). *J Am Acad Dermatol* 1990; **23**: 1039-1058.
8. **Roujeau JC.** The spectrum of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a clinical classification. *J Invest Dermatol* 1994; **102**: S28-29.
9. **Correia O, Delgado L, Camphilho F, Barbosa I, Fleming-Torrinha J.** Increased tumor necrosis alfa and interleukin 6 levels in blister fluid of toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol* 2002; **47**: 58-62.
10. **Slatore CG, Tilles SA.** Sulfonamide Hypersensitivity. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004; **24**: 477-90.
11. **McKenna JK, Leiferman KM.** Dermatologic drug reactions. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004; **24**: 399-423.
12. **Levine N, Kunkel M, Nguyen T, et al.** Emergency Department Dermatology: *Curr Probl Dermatol*. 2002; **14**: 189-220.
13. **Micali G, Lacarrubba F, Bongu A, Dennis P.** The Skin Barrier En Ruth K. Freinkel, David T. Woodley, eds. *The Biology of the Skin*. Chicago: Taylor & Francis; 2001.p. 219-29.