

Necrólisis epidérmica tóxica por olanzapina: reporte de un caso clínico

Eduardo Contreras Zúñiga¹
Sandra Ximena Zuluaga Martínez²
Vanesa Ocampo³

Resumen

Introducción: En 1956, Alan Lyell llamó necrólisis epidérmica tóxica (NTE) a los cuadros caracterizados histológicamente por necrosis de la epidermis y clínicamente por una epidermolísis difusa, con exfoliación o formación de lesiones bulosas, además de manifestaciones no cutáneas, lo que provoca trastornos hidroelectrolíticos, de termorregulación e hipercatabolismo. *Objetivo:* Describir un caso clínico con una reacción mayor y poco frecuente, secundaria al uso de olanzapina. *Métodos:* Se buscó información en la bases de datos de PubMed/Medline, Cochrane, SciELO, al igual que en referencias en artículos de revista y textos de los últimos cinco años. Se revisaron 16 artículos y se seleccionaron 10 de ellos para la discusión. *Resultados:* Las reacciones secundarias en la piel debido al uso Olanzapina se presentan en menos del 0,5% de los pacientes que la consumen; sin embargo, estas reacciones van desde exantema generalizado hasta NET, con un riesgo elevado de muerte. *Conclusión:* La piel es el órgano más frecuentemente afectado por las reacciones adversas a los medicamentos; pero sólo un pequeño porcentaje de las reacciones cutáneas supone un riesgo vital o conduce a secuelas importantes. La baja frecuencia de estas reacciones hace poco probable que se detecten en los ensayos clínicos previos a la comercialización de los medicamentos. El consumo de diferentes fármacos ha sido descrito como responsable de la aparición de reacciones cutáneas graves.

Palabras clave: necrólisis epidérmica tóxica, erupciones por medicamentos, olanzapina.

Title: Toxic Epidermic Necrolysis Secondary to the Use of Olanzapine: Case Report

Abstract

Introduction: In 1956, Alan Lyell used the term toxic epidermal necrolysis (TEN) to describe a histological and clinical pattern characterized by necrosis of the epidermis, diffuse epidermolysis with exfoliation and/or training bulous injuries, as well as non-cutaneous manifestations such as hydro electrolytic, thermoregulatory and catabolic impairment. *Objective:* To describe a clinical case with a larger and unusual reaction, secondary to the use of

-
- 1 Médico internista. *Fellow* en Cardiología. Universidad del Valle y Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia.
 - 2 Médica cirujana, Angiografía de Occidente S. A., Cali, Colombia.
 - 3 Médica cirujana, SENA, Cali, Colombia.

olanzapine. *Methods:* Search for information in the databases: PubMed/Medline, Cochrane, SciELO, as well as in references from journals articles and textbooks, mainly in the last five years. 16 articles were reviewed, 10 of which were included in the discussion. *Results:* The secondary reactions in the skin due to the use Olanzapine are present in <0,5% of patients who consumed it; however these reactions vary from a rash to TEN with a high risk of death. *Conclusion:* The skin is the organ most frequently affected by adverse reactions to medicines. However, only a small percentage of skin reactions are serious and life threatening. The low incidence of these reactions are unlikely to be detected in clinical trials prior to the marketing of medicines. The use of various drugs has been described as responsible for the occurrence of serious skin reactions.

Key words: Toxic epidermal necrolysis, drug eruptions, olanzapine.

Introducción

La necrólisis epidérmica tóxica, una rara enfermedad en la que se produce una reacción a un fármaco, induce la pérdida de la piel de modo similar a lo que se detecta en casos de quemaduras graves. Se caracteriza por lesiones ampollosas exfoliativas, agudas, extensas, graves y asociadas a alta mortalidad. Se encuentra en cualquier edad. Aunque algunos cuadros pueden ser indistinguibles de la forma mayor del eritema multiforme (síndrome de Stevens-Johnson), puede ser considerada una entidad diferente (1).

Hasta el momento, son poco conocidos los mecanismos que llevan a la muerte de las células epidérmicas en áreas extensas. Se

han relacionado factores genéticos y metabólicos, pero la mayoría de los estudios se centra en los aspectos inmunológicos. En la epidermis enferma se encuentran macrófagos y linfocitos T, CD8+, con marcadores propios de células citotóxicas. En los pacientes con necrólisis epidérmica tóxica se produce una apoptosis masiva de todas las capas de la epidermis (2,3).

Los primeros síntomas pueden parecerse a un cuadro viral respiratorio, en el 100% de los casos asociado con fiebre; en el 33%, con conjuntivitis, y en el 25%, con faringitis. Estos síntomas suelen permanecer alrededor de 2 o 5 días, luego se observa una afectación de las mucosas.

En orden de frecuencia se afectan: orofaringe, ojos, genitales y ano. La erupción cutánea aparece entre 1 y 5 días después. Es muy dolorosa y urentes. Comienza en la cara o en la zona superior del tronco y progresa de forma simétrica. Posteriormente, se desarrollan ampollas, cuya superficie se desprende en forma irregular (signo de Nikolsky). Estas lesiones pueden progresar en horas o días (1,3).

La afectación ocular puede estar entre moderada y grave. Incluye fotofobia, conjuntivitis, queratitis, erosiones corneales y el simbléfaron cicatricial, en hasta el 60% de los pacientes. Incluso puede llevar a la ceguera, por lo que la asistencia oftalmológica precoz y frecuente para estos pacientes es fundamental (4).

Por la exposición de extensas áreas de la dermis, al paciente puede presentar infecciones, especialmente debidas a *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*, que son la complicación más grave. A pesar de que las manifestaciones cutáneas son las características más importantes, la necrólisis epidérmica tóxica constituye una enfermedad multisistémica, capaz de afectar los sistemas respiratorio y digestivo y determinar, por ejemplo, neumonitis, hematoquecia, hemoptisis, hiperamilasemia (de origen salival y pancreático) y colestasis (5,6).

El tratamiento de los enfermos con lesiones extensas debe realizarse en unidades especializadas, unidades de quemados o de cuidados intensivos. Debe retirarse a la menor brevedad el agente agresor. Los principios del tratamiento son similares a los de los pacientes quemados (7).

Cuando la superficie cutánea alterada es extensa, se inicia la reposición de líquidos por vía intravenosa. Es preferible el empleo de vías venosas periféricas, localizadas en las zonas no afectadas. La cantidad de líquidos debe ser lo suficiente para garantizar un gasto urinario entre 0,5 y 1 ml/kg/hora (8,9).

Los corticosteroides pueden ser útiles en la fase inicial del cuadro. La dosis diaria es de 1-2 mg/ kg de prednisona o equivalente, que posteriormente se irá reduciendo. Con resultados controvertidos, también se ha descrito el uso de la ciclofosfa-

mida (150-300 mg/día) intravenosa, asociada con corticosteroides (prednisona 60 mg/día) en la fase inicial de la enfermedad (9,10).

El empleo de la ciclosporina se basa en su actividad sobre los linfocitos T, en sus probables efectos sobre el factor de necrosis tumoral y su efecto antiapoptótico. La realización de plasmáfesis podría teóricamente mejorar la enfermedad, al acelerar la eliminación del fármaco nocivo y disminuir las concentraciones de citocinas inflamatorias (9). Con resultados promisorios, se ha descrito el empleo de anticuerpos monoclonales, dirigidos contra el factor de necrosis tumoral o el receptor de interleucina (2).

Los estudios sobre la mortalidad por necrólisis epidérmica tóxica son variables y fluctúan entre un 25% y un 40%, y por lo general son por infección sistémica. Los factores pronósticos más importantes son la edad avanzada, la superficie corporal afectada, la concentración de nitrógeno ureico, la afectación intestinal, las patologías subyacentes (como sida, ser portador VIH, LES, trasplante de médula ósea y el fenotipo HLA B12). El pronóstico es independiente de la droga identificada como causal (4,5).

Descripción del caso

El caso analizado en este artículo corresponde al de un hombre de 44 años de edad, con antecedentes de esquizofrenia desde los 18 años, a quien se le había estado manejan-

do el trastorno con litio (1.200 mg/día) y olanzapina (10 mg/día). Entre tanto, el síndrome convulsivo que presentaba estaba medicado con carbamazepina (400 mg/día). Estos medicamentos los había venido consumiendo de manera constante durante los últimos 18 meses.

Se le había incrementado la dosis de olanzapina a 20 mg/día, debido a la persistencia de síntomas psiquiátricos. Sin embargo, tres semanas después desarrolló fiebre, astenia, adinamia; además, le aparecieron unas lesiones maculares eritematosas, principalmente en el tronco y la cara, que progresivamente se hicieron confluentes, generalizadas y descamativas, asociadas con intenso dolor y fiebre constante (Figura 1).

El paciente fue evaluado por el servicio de alergología, que consideró se trataba de una necrólisis epidérmica tóxica. Se diagnosticó como un cuadro clínico secundario a la olanzapina, ya que venía consumiendo crónicamente todos los medicamentos mencionados y sólo

se había presentado el cambio en la dosis de uno de ellos. El hombre se trasladó a la unidad de cuidados intermedios, donde se inició el tratamiento con esteroides intravenosos, reposición de líquidos y suspensión de la olanzapina. El paciente evolucionó de manera satisfactoria.

Discusión

El término *necrólisis* se acuñó para describir la necrosis de la epidermis, acompañada de epidermolisis generalizada, formación de bulas, exfoliación o ambas. Señalaba dos entidades distintas entre sí: el síndrome estafilocócico de piel escaldada y lo que se conoce hoy en día como necrólisis epidérmica tóxica, las cuales difieren una de la otra en cuanto a la profundidad de las lesiones y al agente ofensor. El síndrome estafilocócico de piel escaldada se confina a la capa más superficial de la epidermis y se produce por lesiones causadas por toxinas bacterianas múltiples, derivadas del *Staphylococcus au-*

Figura 1. Lesiones eritematosas, descamativas y generalizadas



reus, mientras que la necrólisis epidérmica tóxica causa necrosis epidérmica profunda y es ocasionada por la toxicidad medicamentosa múltiple (2,6).

Los pacientes con necrólisis epidérmica tóxica difieren de varias maneras de los pacientes quemados. Primero, las lesiones en las membranas mucosas frecuentemente preceden a los hallazgos cutáneos en la necrólisis epidérmica tóxica. Segundo, puede existir afectación de los sistemas respiratorio, digestivo y genitourinario (Tabla 1). Finalmente, a diferencia de las quemaduras, la necrólisis epidérmica tóxica evoluciona en forma progresiva, independientemente del tratamiento administrado (7).

En todas las enfermedades bulosas adquiridas o autoinmunes debe establecerse un diagnóstico preciso por medio de la biopsia cutánea e inmunofluorescencia. Aunque la fisiopatología de la necró-

lisis epidérmica tóxica se encuentra parcialmente comprendida y un gran número de fármacos pueden precipitarla, los agentes etiológicos más frecuentes son la fenitoína y las sulfonamidas. Las graves reacciones cutáneas por el uso de olanzapina se presentan en menos del 0,5% de los pacientes que inician tratamiento con este fármaco y en menos del 0,2% de aquellos que en los cuales se les hace un incremento en la dosis que consumían previamente (6,7).

El riesgo de desencadenar esta enfermedad aumenta cuando la terapia con anticonvulsivos es de reciente inicio (dos o menos meses). Después de este período inicial el uso continuo de anticomiciales no se asocia con un aumento en el riesgo de presentar necrólisis epidérmica tóxica, aunque en el caso del fenobarbital, después de ocho semanas de uso, no puede descartarse como causante (4).

Tabla 1. Riesgo de desarrollo de necrólisis epidérmica tóxica con el uso de medicamentos (6)

Medicamento	RR (95% IC)
Sulfonamidas	172 (75-396)
Clormezanona	62 (21-188)
Aminopenicilinas	6,7 (2,5-18)
Quinolonas	10 (2,6-38)
Cefalosporinas	14 (3,2-59)
Acetaminofeno	9,3 (3,9-22)
Carbamacepina	90 (19-infinito)
Fenobarbital	45 (19-108)
Fenitoína	53 (11-infinito)
Oxicam	72 (25-209)
Alopurinol	52 (16-167)
Corticoides	54 (23-124)

El reconocimiento temprano de esta enfermedad es clave para una recuperación exitosa. Es indispensable la terapia multidisciplinaria brindada por médicos especializados en quemaduras, dermatólogos, cirujanos plásticos, enfermeras, terapeutas físicos, psicólogos, nutriólogos, farmacólogos y oftalmólogos.

La primera medida terapéutica es suspender todos los probables medicamentos responsables. En pacientes con necrólisis epidérmica tóxica e historia de ingesta de medicamentos concomitantes de uso a largo y corto plazo, el abordaje inicial debe ser la suspensión únicamente de aquellos que se han tomado por corto tiempo o aquellos a los cuales se les ha incrementado la dosis entre las últimas cuatro y ocho semanas, y se continúa la terapia cuando la necrólisis ha sobrepasado las ocho semanas, excepto la fenitoína, como se citó anteriormente.

El resto de la terapia utilizada en la necrólisis epidérmica tóxica es similar a la aplicada a pacientes con quemaduras y debe basarse en la corrección de las alteraciones hidroelectrolíticas, cuidados y protección de las áreas de piel desnudadas, apoyo nutricional y control continuo para detectar alguna probable infección (8,10).

Conclusiones

La necrólisis epidérmica tóxica difiere de otras enfermedades bulosas en aspectos histológicos,

inmunopatológicos, morfológicos, clínicos y en características de gravedad, historia natural y patogenia. El diagnóstico puede requerir estudios histoinmunológicos complejos de suero y piel; todos ellos necesarios para el establecimiento de un tratamiento adecuado. Cuando se presenta, los pacientes tienen mejor evolución si se instaura un tratamiento multidisciplinario.

La administración de corticosteroides aumenta drásticamente la morbimortalidad en los enfermos con necrólisis epidérmica tóxica, por lo que deben evitarse. La transferencia del paciente a una unidad de quemados o, en su defecto, a la unidad de cuidados intensivos facilita el cuidado de las lesiones y disminuye el tiempo de hospitalización, las complicaciones y la mortalidad.

El impacto médico y económico de este tipo de necrólisis es mayor del que pudiera presuponerse con base en su incidencia. La adecuada información respecto a las graves reacciones que pueden causar ciertos medicamentos es indispensable para la toma de decisiones y criterios en el establecimiento de tratamientos de cualquier índole.

Referencias

1. Avakian R, Flowers FP, Araujo DE, Ramos-Caro FA. Toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol.* 2004;25(1 Pt1):778-86.
2. Bachot N, Roujeau JC. Differential diagnosis of severe cutaneous drug eruptions. *Am J Clin Dermatol.* 2003;4(8):561-72.

3. Knowles SR, Shapiro LE, Shear NH. Reactive metabolites and adverse drug reactions: clinical considerations. Clin Rev Allergy Immunol. 2003;24(3):229-38.
4. Nigen S, Knowles SR, Shear NH. Drug eruptions: approaching the diagnosis of drug-induced skin diseases. J Drugs Dermatol. 2003;2(3):278-99.
5. Ponce M, Díaz L. Toxic epidermic necrolysis. Cir Cir. 2006;74(1):37-40.
6. Jonsson GW. Toxic epidermal necrolysis and fluoxetine: a case report. J Clin Psychopharmacol. 2008;28(1):93-5.
7. Ramos FA. Practical guidelines for the management of toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. Int J Dermatol. 2007;46(10):1092-4.
8. Smith LH. Toxic epidermal necrolysis. Clin J Oncol Nurs. 2007;11(3):333-6.
9. Mukasa Y. Management of toxic epidermal necrolysis and related syndromes. Postgrad Med J. 2008;84(988):60-5.
10. Aboot GJ. Treatment strategies in toxic epidermal necrolysis syndrome: where are we at? J Burn Care Res. 2008;29(1):269-76.

Recibido para evaluación: 21 de enero de 2008

Aceptado para publicación: 26 de julio de 2008

Correspondencia

Eduardo Contreras Zuñiga

Calle 4 No. 65-14

Cali, Colombia

edo11@hotmail.com