

<https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v69i5.10740>

Simbléfaron como complicación de necrólisis epidérmica tóxica por administración de fenitoína sódica

Symblepharon as a complication of toxic epidermal necrolysis due to administration of phenytoin sodium.

Alexia Vidal Méndez,¹ Eduardo Sánchez Zazueta,¹ Luisa del Carmen Ruiz Figueroa,¹ Koradanae Rosas Alcaraz,² Alejandro Eduardo de Aguinaga Inurriaga,³ Leticia Paulina Alfaro Orozco⁴

Resumen

ANTECEDENTES: El síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica son reacciones de hipersensibilidad mucocutánea con afectación sistémica. La mayor parte de las veces se atribuye a varios tipos de fármacos: antiepilépticos, antibióticos y antiinflamatorios no esteroideos. Pueden manifestarse con complicaciones severas, como las oftalmológicas –entre ellas el simbléfaron– que son escasas en la bibliografía. La incidencia es baja y la recuperación suele ser incompleta, por lo que se asocia con mayor mortalidad.

CASO CLÍNICO: Paciente femenina de 39 años con antecedente de ataque isquémico transitorio, quien manifestó un nuevo evento vascular de tipo isquémico, además de crisis convulsiva, por lo que recibió fenitoína sódica y atorvastatina. Seis días después del inicio del cuadro manifestó odinofagia, prurito y epífora seguidos de una dermatosis generalizada en la cabeza, el tronco y las extremidades, sin afectar las palmas y las plantas, constituida por máculas eritematovioláceas con centros purpúricos de aspecto polimorfo con pápulas, vesículas que evolucionaron a ampollas, así como manifestaciones en la mucosa oral, conjuntival y genital. Tuvo simbléfaron y conjuntivitis membranosa. La evaluación de causalidad identificó una escala ALDEN como causa muy probable a la fenitoína sódica, probable a la ceftriaxona e improbable al valproato de magnesio para necrólisis epidérmica tóxica.

CONCLUSIONES: El reconocimiento temprano de esta farmacodermia con sospecha clínica ante la necrosis de gran extensión epidérmica, la suspensión del fármaco, un enfoque terapéutico interdisciplinario, la administración de inmunoglobulina y de corticosteroide sistémico son decisivos en el tratamiento de esta enfermedad.

PALABRAS CLAVE: Síndrome de Stevens-Johnson; necrólisis epidérmica tóxica; fenitoína sódica.

Abstract

BACKGROUND: Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis are mucocutaneous hypersensitivity reactions with systemic involvement. Most often it is attributed to various types of drugs, such as antiepileptics, antibiotics and non steroidal anti-inflammatory drugs. It can present with severe complications, such as ophthalmological ones, including symblepharon, which are scarce in the literature. The incidence is low and recovery is usually incomplete, being associated with higher mortality.

CLINICAL CASE: A 39-year-old female patient, with a history of transient ischemic attack, presented a new vascular event of an ischemic type, in addition to a seizure, receiving sodium phenytoin and atorvastatin. Six days after the event,

¹ Residente de segundo año Medicina Interna.

² Médico internista.

Hospital de Especialidades 2 Luis Donaldo Colosio Murrieta, Unidad Médica de Alta Especialidad, Centro Médico Nacional del Noroeste, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad Obregón, Sonora, México.

³ Médico dermatólogo, práctica privada, Guadalajara, Jalisco, México.

⁴ Médico dermatólogo, Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud, Hospital Civil de Culiacán, Sinaloa, México.

ORCID

<https://orcid.org/0000-0002-8960-135X>

Recibido: agosto 2023

Aceptado: diciembre 2023

Correspondencia

Eduardo Sánchez Zazueta
eduardozaz859@gmail.com

Este artículo debe citarse como:

Vidal-Méndez A, Sánchez-Zazueta E, Ruiz-Figueroa LC, Rosas-Alcaraz K, De Aguinaga-Inurriaga AE, Alfaro-Orozco LP. Simbléfaron como complicación de necrólisis epidérmica tóxica por administración de fenitoína sódica. Dermatol Rev Mex 2025; 69 (5): 676-683.

she presented odynophagia, pruritus and epiphora followed by a generalized dermatosis on the head, trunk, and extremities, sparing the palms and plants consisting of erythematous-violet macules with purpuric centers of a polymorphic appearance with papules, vesicles progressed to blisters, and manifestations in the oral, conjunctival, and genital mucosa, as well as symblepharon and membranous conjunctivitis. The causality evaluation identified an ALDEN scale as very probable cause phenytoin sodium, probable ceftriaxone and unlikely magnesium valproate for toxic epidermal necrolysis.

CONCLUSIONS: It was important to early recognize this pharmacoderma with clinical suspicion in the presence of extensive epidermal necrosis, the suspension of the drug in addition to an interdisciplinary therapeutic approach, the administration of immunoglobulin and systemic corticosteroid.

KEYWORDS: Stevens-Johnson syndrome; Toxic epidermal necrolysis; Sodium phenytoin.

ANTECEDENTES

El síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica se diferencian por la extensión del desprendimiento epidérmico: cuando es menor del 10% se considera síndrome de Stevens-Johnson, del 10 al 30%, superposición síndrome de Stevens-Johnson con necrólisis epidérmica tóxica y mayor del 30%, necrólisis epidérmica tóxica.¹ La necrólisis epidérmica tóxica, también conocida como síndrome de Lyell, tiene incidencia de 0.4 a 1.9 casos por millón de habitantes en todo el mundo. En el 80% se debe a fármacos, a anticonvulsivos en un 50% de los casos (carbamazepina, lamotrigina, fenitoína y fenobarbital) y en 34 al 80% a antibióticos (sulfametoxazol, sulfasalazina, cefalosporinas y quinolonas). Otras causas son administración de alopurinol y de antiinflamatorios no esteroideos e infecciones; en el 20% no es posible identificar la causa.^{1,2,3}

En términos clínicos, los pacientes cursan con pródromo de malestar general, fiebre, odinofagia, conjuntivitis, máculas eritematosas mal

definidas, centros purpúricos que evolucionan a eritema en diana atípico con avance a necrosis epidérmica. También cursan con manifestaciones extracutáneas. Cuando se afecta más del 60% de la superficie corporal pone en peligro la vida por las complicaciones asociadas: desequilibrio hidroelectrolítico, choque séptico, neumonía en el 30%, septicemia en el 40%. Otras son conjuntivitis pseudomembranosa, ectropión, triquiasis, simbléfaron y ceguera, que ocurre sólo en 5 al 9% de los pacientes. La mortalidad debida a la necrólisis epidérmica toxica es superior al 30%.^{4,5}

El simbléfaron se define como la unión anormal entre la conjuntiva palpebral y bulbar; las causas incluyen traumatismo por quemaduras, ulceración conjuntival, eritema multiforme, pénfigo vulgar, sarcoidosis y, en su minoría, toxicodermias. Los síntomas se caracterizan por ojos secos, sensación de ardor, fotofobia o disminución de la visión. En casos graves puede formarse entropión cicatricial o haber lagofthalmos permanente con exposición de la córnea.⁶

Se comunica el caso de una paciente joven con evento vascular cerebral tipo isquémico que manifestó necrólisis epidérmica tóxica con afección del 80% de la superficie corporal y complicaciones oftalmológicas.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 39 años, procedente de la región norte de México, con antecedente de ataque isquémico transitorio un año previo sin secuelas, en tratamiento con valproato de magnesio. Acudió a un hospital de segundo nivel de atención por padecer cefalea opresiva de predominio en el hemicráneo derecho y hemiparesia corporal izquierda que evolucionó a crisis convulsiva. Durante su hospitalización la tomografía de cráneo simple evidenció una lesión hipodensa parietal izquierda, por lo que se administró en esa unidad hospitalaria fenitoína sódica, sin especificar la dosis, y atorvastatina como prevención secundaria. **Figura 1**

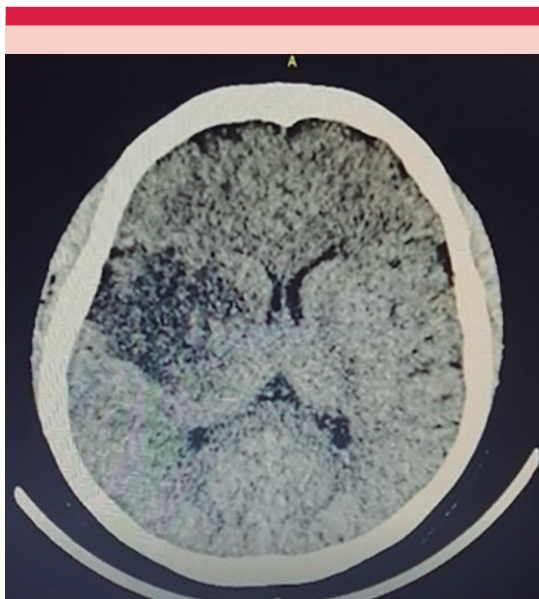


Figura 1. Tomografía de cráneo simple en corte axial con evidencia de hipodensidad parietal izquierda por evento vascular de tipo isquémico.

Al sexto día de iniciado el cuadro clínico la paciente acudió a una unidad de primer nivel de atención por padecer odinofagia, prurito y epífora en ambos ojos, donde recibió naproxeno vía oral, nafazolina solución oftálmica y ceftriaxona ante la sospecha de infección de las vías respiratorias superiores con alivio parcial. Al séptimo día de iniciado el cuadro de isquemia cerebral apareció una dermatosis polimorfa de predominio maculopapular, localizada en la cabeza; fue tratada con difenhidramina sin respuesta y con evolución tórpida que se extendió de forma cefalocaudal cubriendo el cuello, el tronco y extremidades de forma bilateral. **Figura 2**

Se administró metilprednisolona a dosis de 500 mg vía intravenosa e inmunoglobulina humana 75 g como dosis total durante tres días, con lo que se observó mejoría clínica parcial. Se agregaron flictenas de predominio en la cara y el tórax, por lo que se otorgó contrarreferencia al tercer nivel de atención para tratamiento multidisciplinario en la unidad de cuidados intensivos de quemados y medicina interna,



Figura 2. Paciente con afectación del 80% de la superficie corporal; predominan en la cara costras hemáticas y melicéricas. Se afectó también el tórax, el abdomen, la pelvis y las cuatro extremidades con exantema maculopapular, purpúrico, con signo de Nikolsky positivo.

donde se recibió a la paciente con una dermatosis generalizada, lesiones maculopapulares rojo violáceas en las cuatro extremidades, vesículas y flictenas flácidas con signos de Asboe-Hansen y de Nikolsky positivos. En mucosa oral se observó una placa blanquecina, glositis, costras hemáticas periorales y, como afectación ocular, fotofobia, conjuntivitis catarral bilateral y costras melicéricas que limitaban la apertura ocular.

Figura 3

Se hospitalizó en la unidad de cuidados intensivos, donde se suspendieron los fármacos anticonvulsivantes y antiinflamatorios no esteroideos. Se inició esteroide sistémico e



Figura 3. Erupción eritematosa en la piel con esfacelación, en los párpados con simbléfaron bilateral, labios con necrosis y costras hemáticas, en el tórax áreas denudadas y descamación.

inmunoglobulina, ambos durante 12 días. Al segundo y tercer día de hospitalización apareció una importante esfacelación de la epidermis, principalmente en la cara y ambas regiones torácicas; pasó a quirófano para aseo quirúrgico de las lesiones y toma de biopsia por punción en la región infraaxilar derecha. Se colocó traqueostomía y sonda de gastrostomía ante la posibilidad de edema laríngeo y la imposibilidad de ingesta de alimentos; se hizo lavado ocular y fue valorada por el oftalmólogo, que advirtió sinequias palpebrales y simbléfaron y descartó úlceras corneales.

Se inició tratamiento antibiótico local con ciprofloxacino en gotas oftálmicas, prednisolona oftálmica y cloranfenicol en ungüento. Padeció también prurito vulvovaginal con cervicovaginitis tratada con metronidazol sistémico. Se realizaron nuevos aseos quirúrgicos de la epidermis con sedación y se cubrieron las heridas cutáneas de la cara y corporales con apósitos hidrocoloides. Requirió analgesia con fármacos opioides, no opioides y trombopprofilaxis; después de la primera semana de hospitalización se observó alivio de las lesiones con áreas de reepitelización, por lo que se transfirió a la unidad de cuidados intensivos de quemados al piso de medicina interna. **Figura 4**

Se recabaron policultivos con resultado negativo y el estudio histopatológico mostró ampolla subepidérmica, necrosis confluyente epidérmica y queratinocitos epidérmicos necróticos dispersos, lo que confirmó el diagnóstico de necrólisis epidérmica tóxica. **Figura 5**

Se calculó un 80% de afectación de la superficie corporal con una escala de necrólisis epidérmica tóxica (SCORTEN) de 2% para mortalidad del 12.1% (**Cuadro 1**). Además de un algoritmo ALDEN +8 que identificó como causa muy probable a la fenitoína sódica, ALDEN +5 como causa probable a ceftriaxona, ALDEN de +1 como causa improbable al valproato de magnesio



Figura 4. Al día 10 del ingreso, posterior a desbridación quirúrgica de la epidermis, con notable alivio de las lesiones mucocutáneas, reepitelización epidérmica y persistencia del simbléfaron de manera bilateral.

y -2 como causa improbable al antiinflamatorio no esteroideo. **Figura 6**

Las concentraciones de valproato de magnesio sérico resultaron negativas al ser menores de 12.5 g/mL y se descartaron causas hematológicas de una trombofilia por evento vascular tipo isquémico de una paciente joven con concentraciones de fracción 3 y 4 del complemento, anticuerpos antinucleares, anticardiolipina, anticoagulante lúpico negativos. Durante su hospitalización se practicó laparotomía exploradora debido a que manifestó sepsis de foco abdominal secundaria a sonda de gastrostomía, que encontró líquido libre peritoneal en el abdomen, por lo que se retiró

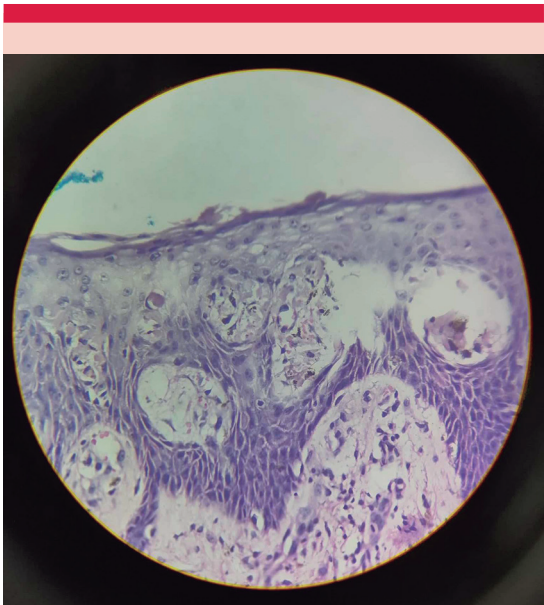
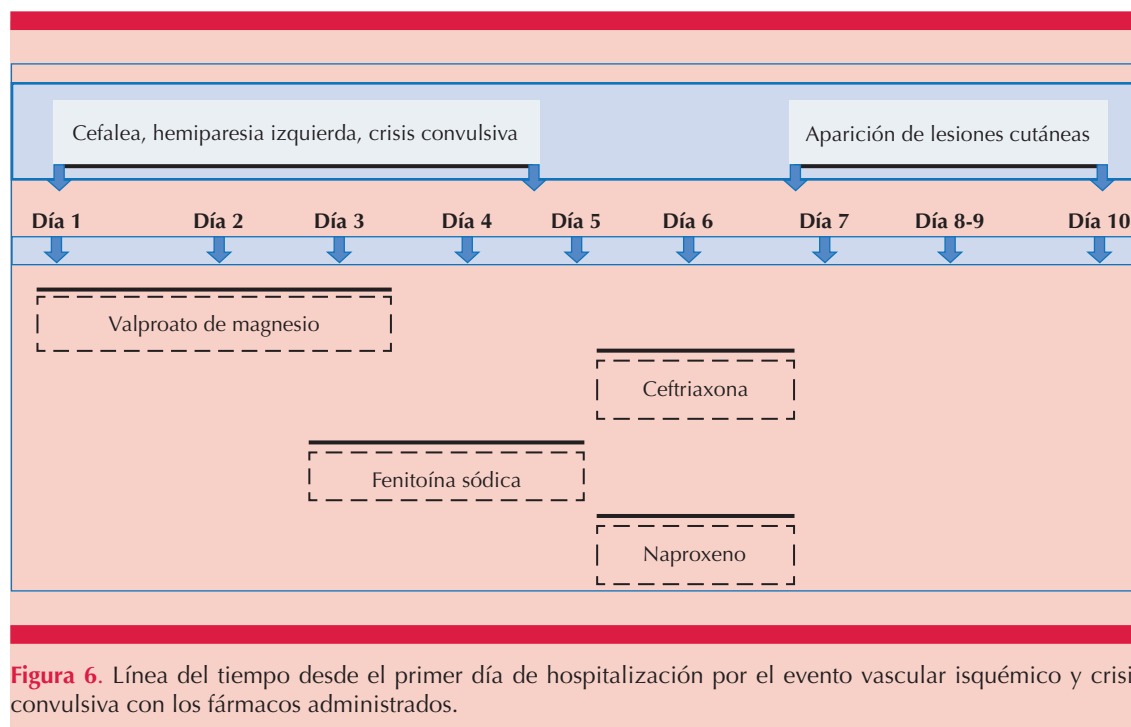


Figura 5. Biopsia de piel con tinción de hematoxilina y eosina; se observa necrosis confluyente epidérmica, disqueratosis prominente e infiltrado linfocitario en la dermis.

Cuadro 1. Escala SCORTEN: predictor de mortalidad al ingreso y a los tres días de hospitalización

Escala SCORTEN	
Elementos	Puntos
Edad mayor de 40 años	1
Enfermedad maligna previa	1
Frecuencia cardíaca mayor de 120 lpm	1
Superficie corporal afectada mayor del 10%	1
Urea sérica mayor de 28 mg/dL	1
Bicarbonato menor de 20 mEq/L	1
Glucosa sérica mayor de 252 mg/dL	1
Puntuación	Mortalidad (%)
0-1	3.2
2	12.1
3	35.8
4	58.3
Más de 5	90



la gastrostomía, se administró tratamiento anti-biótico con piperacilina-tazobactam y requirió yeyunostomía; sin embargo, por complicación del proceso séptico al día 25 de su hospitalización manifestó insuficiencia respiratoria aguda que se complicó con tromboembolia pulmonar, por lo que la paciente falleció.

DISCUSIÓN

La necrólisis epidérmica tóxica suele ser idio-pática, existe predisposición con HLA en la mayoría de los casos por fármacos, en un 80% por anticonvulsivos y del 34 al 80% por antibióticos, debido a que sus metabolitos generan el queratinocito activado que expresan antígenos como HLA-DR y una molécula de adherencia ICAM-1 que reclutan linfocitos T citotóxicos y liberan perforina, una citosina lítica contra el queratinocito activado. También se afectan las células de Langerhans, que quedan sustituidas por macrófagos productores del factor de

necrosis tumoral alfa que causa necrosis del queratinocito e induce la expresión de ICAM-1. Además, los pacientes expresan granulinsina, proteína citolítica secretada por los linfocitos T citotóxicos. Otras causas son infecciones por *Mycoplasma pneumoniae*, herpes simple e influenza; en el 20% de los casos no es posible identificar la causa.¹⁻⁵

El diagnóstico de necrólisis epidérmica tóxica se basa en los antecedentes y manifestación clínica. La paciente del caso cursó con exposición previa a fármacos y posteriormente inició una dermatosis polimorfa, signos de Asboe-Hansen y de Nikolsky positivos, además de afectación a las mucosas. El estudio histopatológico mostró necrosis del espesor total de la epidermis con apoptosis de queratinocitos e infiltrado inflamatorio dérmico. Siempre debe descartarse un proceso de origen infeccioso. Puede usarse el algoritmo ALDEN para evaluar la causalidad del fármaco, en este caso la evaluación de causali-

dad identificó en la paciente como causa muy probable a la fenitoína sódica, con +8 puntos; causa probable a la ceftriaxona con +5 puntos, y como causa improbable al valproato de magnesio y al antiinflamatorio no esteroideo con +1 y -2, respectivamente. Los diagnósticos diferenciales de necrólisis epidérmica tóxica descartados fueron eritema multiforme, caracterizado por lesiones en diana típicas concéntricas, síndrome de piel escaldada inducido por la exotoxina epidérmica A y B liberada por *Staphylococcus aureus*, enfermedades ampollosas autoinmunitarias, como pénfigo vulgar, y dermatosis lineal por IgA.^{1,7,8}

El tratamiento de la necrólisis epidérmica tóxica dependerá de la superficie corporal afectada. Cuando se afecta más del 10% de la superficie corporal requiere el ingreso a la unidad de cuidados intensivos o unidad de quemados con aislamiento del paciente, sábanas antiadherentes, retiro del fármaco sospechado, reposición de líquidos a 0.7 mL/kg/% del área afectada con meta de diuresis de 0.5 a 1 mL/kg/día. Deben colocarse accesos vasculares, dar tratamiento del dolor, apoyo nutricional a través de sonda gástrica, apoyo respiratorio, terapia dérmica con cubierta por gasas no adherentes, evitar aplicar sulfadiazina de plata por contener sulfas, pero es aconsejable aplicar nitrato de plata al 0.5% en áreas maceradas, desbridamiento de piel con anestesia general con aplicación de aloinjertos, tratamiento dirigido, como primera línea: esteroide sistémico, inmunoglobulina intravenosa a dosis de 2 a 4 g/kg en los primeros cuatro días desde la aparición de las erupciones dérmicas porque tienden a alcanzar mejor tasa de supervivencia.

La plasmaféresis es útil por su efecto eliminador del fármaco y metabolitos; también debe calcularse la escala SCORTEN. La puntuación de gravedad de la necrólisis epidérmica tóxica se utiliza para predecir el riesgo de complicaciones y de mortalidad y se calcula en los primeros

cinco días. En la paciente del caso se obtuvo una escala SCORTEN del 2% que corresponde a un riesgo de mortalidad del 12.1% y el tratamiento se basó en aislamiento, apoyo hídrico con líquidos intravenosos, analgesia, desbridamiento de la necrosis epidérmica, inmunoglobulina intravenosa a dosis total de 75 g, corticosteroide sistémico, apoyo respiratorio mediante traqueostomía, apoyo nutricional con sonda de gastrostomía, recubrimiento epidérmico con vendaje no adherente para reepitelización temprana y tratamiento de las complicaciones: tratamiento de la sepsis con piperacilina-tazobactam y esteroide con antibiótico oftálmico por la aparición de simbléfaron bilateral.^{5,7-11}

El simbléfaron se define como la unión anormal entre la conjuntiva palpebral y bulbar; es más común en hombres, con relación 1.5:1. Las causas incluyen traumatismo por quemaduras, ulceración conjuntival, eritema multiforme, pénfigo ampolloso, sarcoidosis y, en la minoría de los casos, el síndrome de Stevens-Johnson-necrólisis epidérmica tóxica. El diagnóstico de simbléfaron se basa en aspectos clínicos según la causa subyacente. La paciente del caso cursó con ojos secos, sensación de ardor y fotofobia. No hay pruebas de laboratorio específicas para diagnosticar el simbléfaron, sólo se dispone de pruebas para diagnosticar la enfermedad subyacente. Pueden indicarse esteroides o medicamentos inmunosupresores contra la inflamación. El tratamiento quirúrgico implica colocar injerto de tejidos en las áreas afectadas y la reconstrucción ocular. Hay reportes del uso de trasplante de células madre cultivadas, el pronóstico depende de la severidad y la causa, varía desde ceguera permanente hasta el alivio completo del cuadro.⁶ La paciente del caso recibió esteroide oftálmico a base de prednisolona en gotas oftálmicas, ciprofloxacino y cloranfenicol en ungüento con buena respuesta a pesar del desenlace que terminó con su vida.

CONCLUSIONES

Este caso resulta interesante debido a que la necrólisis epidérmica tóxica tiene baja incidencia, pero la mortalidad es alta por la extensión epidérmica afectada y las complicaciones asociadas durante el curso de la enfermedad. Se requiere la sospecha diagnóstica temprana para el retiro del fármaco causante, ingreso pronto a la unidad de cuidados intensivos o quemados y un enfoque terapéutico interdisciplinario con apoyo de medicina interna, dermatología, cirugía general, cirugía plástica y oftalmología, dirigido a las complicaciones para mejorar la supervivencia con un tratamiento que incluya inmunoglobulina intravenosa y corticosteroide sistémico.

REFERENCIAS

1. Mockenhaupt M. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: clinical patterns, diagnostic considerations, etiology, and therapeutic management. *Semin Cutan Med Surg* 2014. <https://doi.org/10.12788/j.sder.0058>
2. Wong A, Malvestiti AA, Hafner M de FS. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a review. *Rev Asoc Med Bra* 2016; 62 (5): 468-73. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.62.05.468>
3. Mittmann N, Knowles SR, Koo M, et al. Incidence of toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome in an HIV cohort. *Am J Clin Dermatol* 2012; 13 (1): 49-54. <https://doi.org/10.2165/11593240-000000000-00000>
4. Rotondaro J, Kim A, Monti P, et al. Necrólisis epidérmica tóxica: reacción idiosincrática a neurofármacos. *Vértice* 2021. <https://doi.org/10.53680/vertex.v32i152.42>
5. Arenas Guzmán R. *Dermatología: atlas, diagnóstico y tratamiento*. 7th ed. Ciudad de México: McGraw-Hill Interamericana; 2019.
6. Fowler BT, Bunya VY, Dryden SC, et al. *Am Acad Ophthalmol EyeWiki* 2023.
7. Ferrandiz-Pulido C, Garcia-Patos V. A review of causes of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children. *Arch Dis Childhood* 2013; 98 (12): 998-1003. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2013-303718>
8. Navarro Triviño FJ, Pérez Lopez I, Ruíz Villaverde R. *Dermatología e inmunoglobulinas. A quién y cómo administrarlas*. *Actas Dermo-Sifilográficas* 2018; 109 (4): 323-30. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2017.11.009>
9. García Fernández D, García-Patos Briones V, Castells Rodelas A. Síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica. *Piel* 2001; 16 (9): 444-57. [https://doi.org/10.1016/S0213-9251\(01\)72498-7](https://doi.org/10.1016/S0213-9251(01)72498-7)
10. Meregildo Rodríguez ED, Asmat Rubio MG, Sánchez Carrillo HC, et al. Necrólisis epidérmica tóxica asociada a anticonvulsivantes. *Rev Cuerpo Médico Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo* 2021; 14 (3): 383-6.
11. Sassolas B, Haddad C, Mockenhaupt M, et al. Grupo de Farmacología clínica: Hospital Universitario de la Paz. Algoritmo ALDEN de Necrólisis Epidérmica. www.https://clinpharmacolgroup.es

Las adscripciones de los autores de los artículos son, de manera muy significativa, el respaldo de la seriedad, basada en la experiencia de quienes escriben. El hecho de desempeñarse en una institución de enseñanza, de atención hospitalaria, gubernamental o de investigación no describe la experiencia de nadie. Lo que más se acerca a ello es la declaración de la especialidad acreditada junto con el cargo ocupado en un servicio o una dirección. Cuando sólo se menciona el nombre de la institución hospitalaria ello puede prestarse a interpretaciones muy diversas: efectivamente, labora en un gran centro hospitalario, pero se desempeña en funciones estrictamente administrativas, ajenas al tema de la investigación, estrictamente clínico.