

## Manifestaciones oftalmológicas en paciente con necrólisis epidérmica tóxica inducida por alopurinol

Ophthalmologic Manifestations in a Patient with Allopurinol-induced Toxic Epidermal Necrolysis

Kirenia Sera Herrero<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0009-0008-1643-1397>

Amarilis Florian Estevez<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0003-2990-1710>

Dayamí Pérez Gómez<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-8085-1988>

Gretel Miranda Palacio<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-9996-6037>

Rodolfo López Rodríguez<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-2782-5024>

<sup>1</sup>Hospital Clínico-Quirúrgico Hermanos Ameijeiras. La Habana, Cuba.

\*Autor para la correspondencia: [kireniash81@gmail.com](mailto:kireniash81@gmail.com)

### RESUMEN

La *necrólisis epidérmica tóxica* y el *síndrome de Stevens Johnson* son variantes clínicas de una misma enfermedad, que se define como un *eritema multiforme vesicular de la piel y de otros órganos*. Se considera que es la etapa inicial de una reacción dérmica cuya forma más grave de presentación es la necrólisis epidérmica tóxica. Se manifiesta como una reacción sistémica inflamatoria aguda que involucra más del 30 % de la superficie corporal. El hallazgo clínico más importante son las lesiones máculo-papilares que se extienden de forma centrípeta y evolucionan a vesículas confluentes, afectando por lo general a la mucosa oral, conjuntival y al área genital. El síndrome de Stevens Johnson evoluciona de manera ocasional a necrólisis epidérmica tóxica, se caracteriza por dolor intenso y pérdida de la superficie epitelial, comprometiendo las funciones vitales del organismo,

ocasionando un desequilibrio hidroelectrolítico, compromiso renal y ocular, un gran catabolismo y un riesgo potencial de sepsis, siendo los medicamentos el agente etiológico más frecuente. El 50-67 % de los pacientes con necrólisis epidérmica tóxica presentan afectaciones oculares, entre las más comunes esta la conjuntivitis membranosa y pseudomembranosa, así como la formación de simbléfaron. Se presenta un caso de reacción adversa a medicamento en un paciente masculino de 49 años de edad, con antecedentes de lupus eritematoso sistémico, hipertensión arterial e hiperuricemia, que fue atendido en el Hospital Clínico- Quirúrgico Hermanos Ameijeiras por presentar lesiones eritematosas multiformes en la piel y manifestaciones oftalmológicas, luego de haber comenzado tratamiento con alopurinol.

**Palabras clave:** necrólisis epidérmica tóxica; síndrome de Steven Jonhson; manifestaciones oftalmológicas.

## ABSTRACT

Toxic epidermal necrolysis and Stevens Johnson syndrome are clinical variants of the same disease, which is defined as a vesicular erythema multiforme of the skin and other organs. It is considered to be the initial stage of a dermal reaction whose most severe form of presentation is toxic epidermal necrolysis. It manifests as an acute inflammatory systemic reaction involving more than 30% of the body surface. The most important clinical finding is maculopapillary lesions that spread centripetally and evolve into confluent vesicles, usually affecting the oral mucosa, conjunctival and genital area. Stevens Johnson syndrome occasionally evolves to toxic epidermal necrolysis, is characterized by intense pain and loss of the epithelial surface, compromising the vital functions of the organism, causing a hydroelectrolytic imbalance, renal and ocular compromise, a great catabolism and a potential risk of sepsis, being drugs the most frequent etiologic agent. The 50-67 % of patients with toxic epidermal necrolysis present ocular affectations, among the most common are membranous and pseudomembranous conjunctivitis, as well as symblepharon formation. A case of

adverse drug reaction is presented in a 49-year-old male patient, with a history of systemic lupus erythematosus, arterial hypertension and hyperuricemia, who was treated at the Clinical-Surgical Hospital Hermanos Ameijeiras for presenting multiform erythematous skin lesions and ophthalmologic manifestations, after having started treatment with allopurinol.

**Keywords:** toxic epidermal necrolysis; Steven Johnson syndrome; ophthalmologic manifestations.

Recibido: 11/06/2024

Aceptado: 16/09/2024

## Introducción

La *necrólisis epidérmica tóxica* (NET) es una erupción cutánea ampollar especial muy grave y su estado es como una quemadura con agua hirviendo. Una vez instaurada, aparecen en los enfermos una necrosis generalizada de los queratinocitos en la unión dermoepidérmica, con producción de ampollas, erosiones que progresan y esfacelan de forma rápida, signo de Nikolsky, hasta comprometer grandes áreas de la superficie corporal. Fue descrita por *Ruskinen* en 1948<sup>(1,2,3)</sup> bajo diversos nombres como síndrome de Lyell, eritrodermia bulosa con epidermólisis aguda tóxica universal.<sup>(1,4)</sup> En 1956 Lyell presenta cuatro casos con el nombre necrólisis epidérmica tóxica y es la denominación que prevalece hasta la actualidad.<sup>(1,5)</sup>

Por otra parte, el *síndrome de Stevens Johnson* (SSJ), descrito en 1922 por Stevens y Johnson, es otra variante de la enfermedad que se manifiesta como un síndrome febril acompañado de estomatitis, conjuntivitis purulenta y lesiones en la piel.<sup>(1)</sup> Se considera como la etapa inicial de una reacción dérmica cuya presentación más grave es la NET. En el SSJ la superficie corporal se afecta menos de un 10 % mientras que en la NET más del 30 %. Los casos intermedios con una superficie

afectada entre el 10-30 % se clasifican como superposición SSJ-NET.<sup>(5,6,7)</sup> Se estima que la incidencia del SSJ es de seis casos por un millón de personas por año, mientras que la NET se manifiesta con un aproximado a 1 o 2 enfermos por un millón de personas por año, describiéndose que hasta un 50-67 % de los pacientes presentan afectaciones oftalmológicas.<sup>(8)</sup>

El daño ocular en los casos leves se manifiesta como conjuntivitis y fotofobia leve. En los graves se presenta una inflamación difusa, con conjuntivitis membranosa y pseudomembranosa, y formación de simbléfaron.<sup>(8,9,10,11)</sup> La inflamación aguda destruye las células caliciformes y las glándulas lagrimales accesorias lo cual provoca ojo seco, la mucosa conjuntival normal se reemplaza por tejido cicatricial y fibrosis. En último caso, se puede producir pérdida de las células madre del limbo que conlleva a la conjuntivalización de la córnea. En los párpados se produce una destrucción de las glándulas de Meibomio, pérdida de la arquitectura de las pestañas con la consiguiente formación de triquiasis, distiquiasis y queratinización del borde libre.<sup>(10,11,12)</sup>

El tratamiento de la fase aguda consiste en eliminar factores etiológicos, mantener el equilibrio hídroelectrolítico, analgésicos y antibióticos y realizar todos los días la lisis de sinequias para reducir la formación de simbléfaron. En la fase tardía se tratan las complicaciones con lágrimas artificiales sin preservo, ungüentos oftálmicos, ácido retinoico, lentes de contacto blando terapéutico, depilación de pestañas en la triquiasis y cirugía para corregir las deformidades.<sup>(13)</sup>

La detección de síntomas por parte de los pacientes después de ingestión de medicamentos, de nuevo uso o habituales, deben hacerlos pensar en reacciones alérgicas o intolerancias. Una asistencia rápida y oportuna a los servicios de salud y discontinuar el medicamento hasta tener una valoración de expertos son pautas a seguir para evitar consecuencias de alto riesgo que pueden poner en peligro la vida de las personas. Por tanto, el objetivo de este trabajo es orientar a la población en general y al personal de salud a la búsqueda de reacciones alérgicas ante la evidencia de ingestión de medicamentos.

Con este trabajo se pretende realizar un reporte de caso de un paciente que después de comenzar a tomar alopurinol tuvo reacciones alérgicas ligeras; abandonó la medicación y desaparecieron. Posterior a eso, reanuda el tratamiento y las reacciones alérgicas fueron tan graves que pudo haber dado al traste con la vida del paciente.

## Presentación de caso

Se presenta un paciente masculino de 49 años de edad, con antecedentes de hipertensión arterial (HTA), lupus eritematoso sistémico, historia de trombosis venosa profunda en miembro inferior izquierdo e hiperuricemia. En el año 2019 realizó tratamiento con alopurinol 100 mg que le provocó una reacción adversa al fármaco con lesiones cutáneas de poca gravedad y sin complicaciones. Dos años después, el paciente reinició el tratamiento con alopurinol 100 mg/día y 14 días después comenzó con sensación de ardor en la región inguinal, sin prurito que evolucionó en 24 h a una exudación transparente, que *a posteriori* se volvió purulenta sin fetidez.

Dos días después del comienzo de los primeros síntomas, presentó edema palpebral y ojo rojo con secreción amarillenta en fondo de saco conjuntival. Además, lesiones en la cavidad oral con abundante secreción mucopurulenta y maculas y pápulas en región del cuero cabelludo, cuello y tórax. Aparecieron náuseas y vómitos, lo que hizo que acudiera al servicio de urgencias y se decidiera su ingreso hospitalario. El paciente fue trasladado al servicio de quemados, donde se realizaron complementarios y como datos positivos tuvo una leucopenia en  $3,8 \times 10^9/L$ , eritrosedimentación acelerada (45 mm/h), enzimas hepáticas (ASAT) elevadas (74 U/L) y proteína C reactiva elevada (236,2 mg/L). Se realizó biopsia de piel consistente en una dermatitis de interfase compatible con NET, según informe de anatomía patológica. Se diagnosticó reacción adversa a medicamento, en este caso alopurinol, que evolucionó a NET y se inició tratamiento.

En la primera evaluación en examen físico oftalmológico, en anexos presentó extensa área desepitelizada de la piel de los párpados, con vesículas, tejido necrótico con esfacelos, abundante secreción mucopurulenta y edema, con dificultad a la apertura pasiva y madarosis (fig. 1). Se indicaron fomentos con solución salina, se retiraron los colirios antibióticos, se colocó hialuronidasa en todo el borde palpebral y evaluación diaria por el especialista de oftalmología.



**Fig. 1-** Primeras 48 horas de evolución luego de la hospitalización. Áreas desepitelizadas, con lesiones vesiculoampulares, costras, restos de tejido necróticos con esfacelos, abundante secreción mucopurulenta y edema palpebral, con dificultad a la apertura pasiva y madarosis.

Dos días después de los fomentos se realizó lavado ocular con solución salina 0,9 % y se logró desbridar, con aplicadores, las pseudomembranas que ocluían de manera total la conjuntiva y la córnea, no hubo complicaciones. No se apreció daño epitelial en córnea y se constató intensa hiperemia cilio conjuntival, pequeño simbléfaron en el canto externo del ojo derecho, que no impidió la apertura palpebral (fig .2).



**Fig. 2-** Desepitelización de la piel de los párpados. Se aprecia edema palpebral, ojo rojo, sin lesiones en la córnea, intensa hiperemia cilio conjuntival, quemosis y pequeño simbléfaron en el canto externo del ojo derecho, que no impide la apertura palpebral.

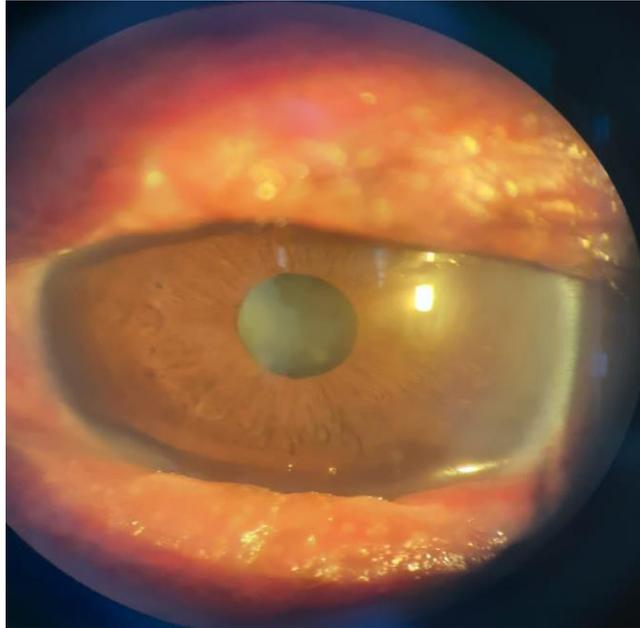
Se continuó con fomentos, hialuronidasa y lavados oculares con arrastre de secreciones mucopurulentas. Tres días después se evidenció lesión epitelial central de la córnea del ojo izquierdo, se ocluyó, repitelizó en su totalidad a las 24 horas. Se dejó como tratamiento de mantenimiento fomentos frescos de solución salina tres veces al día por 10 min, cloranfenicol ungüento oftálmico 1 %, tres veces al día y lágrimas artificiales en gel cada dos horas.

El paciente evolucionó de manera satisfactoria (fig. 3), se le dio alta médica a los 28 días, con seguimiento por consulta externa.



**Fig. 3** Paciente en recuperación, se mantiene la madarosis con áreas de desepitelización parcial periocular.

Quedó como secuela ojo seco, triquiasis, irregularidad del borde libre del párpado (fig. 4) que ocasionó sensación de cuerpo extraño y simbléfaron parcial y pequeño en el canto externo de ambos ojos que no afecta la apertura palpebral; no necesitó tratamiento quirúrgico.



**Fig. 4** - Paciente recuperado, en consulta externa para realizar depilación de las pestañas. Véase la fibrosis en el borde libre del párpado.

## Discusión

Algunos autores asocian el síndrome de hipersensibilidad al alopurinol a una vasculitis generalizada inducida por un mecanismo de hipersensibilidad de tipo III, caracterizado por la formación de inmunocomplejos con IgG que precipitan en el endotelio vascular y provocan la activación del complemento y el desarrollo de reacciones inflamatorias en la pared vascular.<sup>(7,8)</sup>

El diagnóstico precoz, la supresión de la droga, una terapia de soporte apropiada y la intervención temprana son cruciales para evitar las secuelas. El tratamiento oftalmológico se debe enfocar en la prevención de infecciones secundarias, el

simbléfaron, las queratopatías crónicas y disminución de la inflamación. Las manifestaciones oculares muestran afectación de la conjuntiva en el 90 % de los casos reportándose conjuntivitis difusa, bilateral, que puede ser catarral, mucopurulenta, hemorrágica y membranosa. También quemosis, lesiones ulcerativas, membranas y pseudomembranas conjuntivales, que al retirarse dejan placas fibrosas focales. El dolor, la irritación, las secreciones y la fotofobia son síntomas acompañantes.<sup>(9)</sup>

Un artículo<sup>(14)</sup> del Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras reporta dos casos ingresados en la unidad de cuidados intensivos (UCI) que coincide con el paciente de este reporte en el comienzo de lesiones urticariformes ligeras que progresaron a lesiones descamadas, vesiculares y exudativas. Uno de ellos tuvo signo de Nikolsky positivo, similar al descrito en esta presentación. Contrario a los pacientes ingresados en UCI, este paciente no tuvo infección de las lesiones de la piel y tampoco una evolución fatal. No hubo reporte de signos o compromiso ocular.

Un reporte de caso,<sup>(15)</sup> publicado en México, refiere que una paciente con tratamiento con dicloxacilina tuvo signos sistémicos causándole deterioro sistémico grave con ingreso en UCI, sedación y ventilación mecánica asistida. La gravedad del paciente de esta presentación no llegó a la sedación ni a la ventilación mecánica y tuvo buena respuesta a las medidas terapéuticas generales. Desde el punto de vista oftalmológico sí coinciden en las afecciones palpebrales caracterizadas por áreas de piel desepitelizadas en más del 90 % y dificultad de apertura pasiva de los párpados. Coinciden igual con hiperemia conjuntival grave, con pseudomembranas y madarosis. No coinciden entre los dos pacientes las afecciones corneales, la paciente mexicana tuvo desepitelización corneal mayor del 80 %, y tratamiento quirúrgico, esto clasifica al daño ocular grave. Mientras que el paciente de este reporte solo tuvo lesiones corneales pequeñas con buena recuperación en 24 h.

Un tercer caso reportado en Colombia,<sup>(5)</sup> después de ser tratado con amoxicilina 500 mg comienza con signos sistémicos y oculares. Refirió disminución de la

visión, secreciones conjuntivales, hemorragias subconjuntivales, apertura palpebral pasiva comprometida y fotofobia. A pesar del ingreso por los signos sistémicos tuvo evolución favorable, al igual que el paciente de este reporte. De los signos oculares recobró el 100 % de la visión y total mejoría de los signos palpebrales, tampoco quedó con secuelas, no así el paciente reportado en este estudio.

Se puede concluir que se ha presentado un caso de NET debido al uso de alopurinol, el paciente fue tratado como quemado grave, con evolución satisfactoria. El SSJ-NET es una enfermedad agresiva y letal cuyo tratamiento en la fase aguda requiere ingreso hospitalario, quizás en UCI, con evolución y vigilancia interdisciplinaria. El tratamiento intensivo de la afectación ocular aguda es indispensable para prevenir las secuelas a corto y largo plazo.

## Referencias bibliográficas

1. Paulino Basulto R, García de Varona R, Estremera Morales N, del Sol Serrallonga N. Necrólisis epidérmica tóxica. Presentación de un caso. Arch méd Camagüey. 2005 [acceso 13/05/24];9(1):126-31. Disponible en: <https://revistaamc.sld.cu/index.php/amc/article/view/2992>
2. Álvarez Espinoza MA, Bastidas Montalvo AM, Lino Gutiérrez CH, Guanotasig Guamba KD. Síndrome de necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens Johnson clínica y tratamiento. Revista polo de conocimiento. 2024;9(9):544-60. DOI:[10.23857/pc.v9i9.7949](https://doi.org/10.23857/pc.v9i9.7949)
3. Soto M, Hernández FP. Necrólisis epidérmica toxica: Presentación de un caso. Rev Chil Anest. 2023;52(5):542-4. DOI: [10.25237/revchilanestv52n5-15](https://doi.org/10.25237/revchilanestv52n5-15)
4. Necrólisis epidérmica tóxica en paciente inmunodeprimido. Rev Ecuat Cienc Tecnol Innovacion En Salud Publica. 2021:1-5. DOI: [10.31790/inspilip.v4i3.244](https://doi.org/10.31790/inspilip.v4i3.244)
5. Arias DA, Londoño PA, López JG, Moreno LH. Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica en el Hospital Universitario del Valle “Evaristo García” durante un período de 9 años. Rev Asoc Colomb Dermatol Cirugia Dermatol. 2013;21(3):214-9. DOI: [10.29176/2590843x.256](https://doi.org/10.29176/2590843x.256)

6. Valdés Mesa S, Planas Pavón M, Benitez Martínez R. Necrólisis tóxica epidérmica: particularidades de su atención. Rev Cub Med Mil. 2007 [acceso 13/05/24];36(3). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0138-6557200700300009&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-6557200700300009&lng=es).
7. Roujeau JC. Epidermal necrolysis (Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis): Historical considerations. Dermatol Sin. 2013;31(4):169-74. DOI: [10.1016/j.dsi.2013.09.009](https://doi.org/10.1016/j.dsi.2013.09.009)
8. Gregory DG. USA: Ophthalmologic evaluation and management of acute Stevens-Johnson syndrome. Front Med. 2021;8. DOI: [10.3389/fmed.2021.670643](https://doi.org/10.3389/fmed.2021.670643)
9. Tomlins PJ, Parulekar MV, Rauz S. “Triple-TEN” in the treatment of acute ocular complications from toxic epidermal necrolysis. Cornea. 2013;32(3):365-9. DOI: [10.1097/ico.0b013e318243fee3](https://doi.org/10.1097/ico.0b013e318243fee3)
10. De Rojas MV, Dart JK, Saw VP. The natural history of Stevens Johnson syndrome: patterns of chronic ocular disease and the role of systemic immunosuppressive therapy. Br J Ophthalmol. 2007;91(8):1048-53. DOI: [10.1136/bjo.2006.109124](https://doi.org/10.1136/bjo.2006.109124)
11. Zhang N, Geng X, Liu R, Liu X, Cui H, Dou R, *et al*. Novel technique for amniotic membrane transplantation for acute Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis patients. Heliyon. 2023;9(8):e18853. DOI: [10.1016/j.heliyon.2023.e18853](https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e18853)
12. Grünwald P, Mockenhaupt M, Panzer R, Emmert S. Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis–diagnosis and treatment. JDDG. 2020;18(6):547-53. DOI: [10.1111/ddg.14118](https://doi.org/10.1111/ddg.14118)
13. Correa-Muñoz E, Llano-Naranjo Y, Arias-Uribe J, Gómez-Suárez IC, Llano-Naranjo Y, Donado-Gómez JH. Caracterización de pacientes con enfermedad de ojo seco en una institución de referencia en la ciudad de Medellín, Colombia. Rev Soc Colomb Oftalmol. 2022;54(2). DOI: [10.24875/rsco.m21000016](https://doi.org/10.24875/rsco.m21000016)
14. González Santiesteban AG, Larrondo Muguercia HM, Pérez Mesa Y. Necrólisis tóxica epidérmica en cuidados intensivos. Rev Cubana med. 2020 [acceso

13/05/24];59(4).

Disponible

en:

[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75232020000400012&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232020000400012&lng=es).

15. Plazola Hernández SI, Hernández Martínez N. Uso de membrana amniótica en el manejo oftalmológico agudo de la necrólisis epidérmica tóxica: presentación de caso. Rev Mex Oftalmol. 2016;90(4):200-4. DOI: [10.1016/j.mexoft.2015.06.008](https://doi.org/10.1016/j.mexoft.2015.06.008)

### **Conflicto de intereses**

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.