

## *Manifestaciones gastrointestinales del síndrome de Stevens-Johnson y necrolisis epidérmica tóxica*

*Mónica Mourelo Fariña*

*Facultativo Especialista de Área, Servicio de Medicina Intensiva  
Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña.*

*Xerencia de Xestión Integrada de A Coruña. A Coruña. España*

*e-mail: [monica.mourelo.farina@sergas.es](mailto:monica.mourelo.farina@sergas.es)*

El síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET) son enfermedades raras (2-7 casos/millón habitantes/año), agudas y potencialmente mortales. Su patogénesis está mediada por inmunocomplejos que producen necrosis epidérmica generalizada de piel y mucosas (ojos, boca, genitales) así como afectación sistémica. Se clasifican en base al área de superficie corporal afectada (SCA), en el SSJ <10% y >30% en la NET, con una superposición SSJ-NET entre el 10-30% de SCA. Los patógenos desencadenantes no están claros, pero en la mayoría de los casos están in-

volucrados fármacos. La manifestación clínica más característica es la muco-cutánea, siendo la afectación sistémica del tracto respiratorio la más ampliamente descrita, mientras que las manifestaciones gastrointestinales se han investigado menos al ser inespecíficas, aunque su presencia ensombrece el pronóstico.

La primera vez que se describe en la literatura la afectación gastrointestinal fue en los años 50, y no es hasta el año 1974 donde se plantea la posibilidad de que dichas manifestaciones formen parte del SSJ/NET. Es en los años 80 cuando se documenta en estudios

de autopsias una extensa afectación del tracto gastrointestinal, concluyendo que dicha afectación está presente en la mayoría del SSJ/NET, aunque con clínica silente en función del grado de afectación. Por todo ello, se debe tener presente la afectación gastrointestinal en estos pacientes para plantear estrategias diagnóstico-terapéuticas precoces.

### ETIOPATOLOGENIA

La fisiopatología de la afectación gastrointestinal probablemente es multifactorial con un mecanismo patogénico común del SSJ/NET mediado por inmunocomplejos, pero todavía sin aclarar de forma completa.

La evidencia actual sugiere que la activación del sistema inmune provoca lesión mucosa mediada por linfocitos T CD8+ que secretan proteínas citotóxicas (perforina, granulicina y TNF $\alpha$ ). Una de esas proteínas (el ligando Fas) se une a un receptor-Fas expresado en las células intestinales, y todo ello estimula la apoptosis celular por vía directa de interacción célula-célula a nivel del epitelio intestinal (Figura 1b), similar a una enfermedad injerto contra huésped. El mecanismo de inflamación intestinal crónica está por determinar.

Los patógenos que desencadenan la reac-

ción de hipersensibilidad son en un 80% fármacos, seguido de infecciones tanto bacterianas (*Mycoplasma pneumoniae*) como virales (*virus herpes simple* y *citomegalovirus*) y menos comúnmente enfermedades neoplásicas. Los fármacos que se asocian con la enfermedad son múltiples desde antibióticos (betalactámicos, sulfonamidas), AINEs (diclofenaco, ketorolaco, piroxicam) hasta anticancerígenos, de hecho cualquier droga podría desencadenar la activación del sistema inmune.

### MANIFESTACIONES DIGESTIVAS

El espectro de manifestaciones del SSJ/NET es amplio presentándose como una enfermedad febril asociada a lesiones dérmicas prodrómicas, seguido de desprendimiento de la piel y afectación mucosa, en la que en un porcentaje no infrecuente de casos (aproximadamente 10%) se producen manifestaciones gastrointestinales leves que en raras ocasiones pueden ser mortales, y excepcionalmente afectación hepato-pancreática.

### Clínica gastrointestinal

El momento de presentación de las manifestaciones gastrointestinales es variable desde el inicio del cuadro, pudiendo presentarse

tras las dos semanas de la afectación cutánea hasta meses después. Las manifestaciones más comunes descritas en series de casos son inespecíficas como: íleo, emesis, diarrea (acuosa y profusa), sangrado intestinal (hematemesis, melenas, hematoquecia), dolor abdominal, disfagia y pérdida de apetito.

La afectación más frecuente ocurre a nivel del esófago, aunque también puede involucrar intestino (rara como afectación aislada). El grado

de daño va desde esofagitis-gastritis leve hasta la ulceración difusa con necrosis, que puede desembocar en estenosis esofágica hasta un mes tras la presentación del SSJ/NET, y va a condicionar el pronóstico. La clínica a nivel de intestino delgado y colon es menos frecuente que en el esófago. En todo el tracto gastrointestinal las úlceras son las lesiones responsables del sangrado (Figura 1a), siendo el colon seguido del intestino delgado y estómago (me-

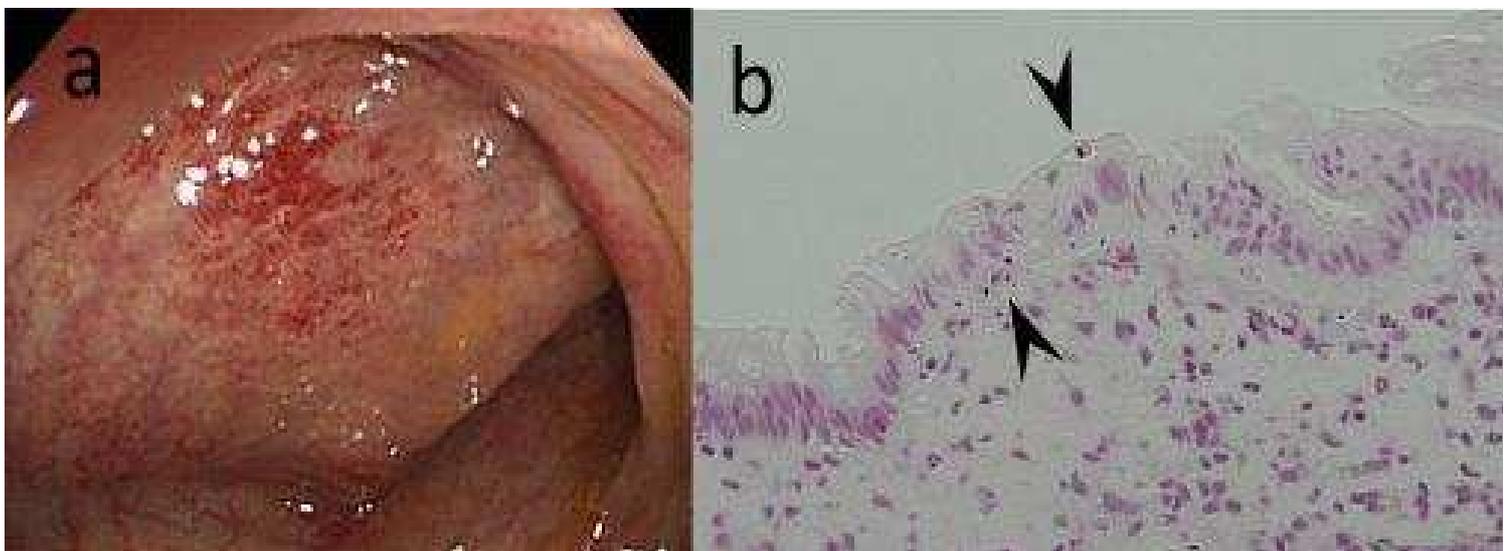


Figura 1. a) Lesiones eritematosas en mucosa rectal b) Imagen microscópica, flecha muestra apoptosis celular con infiltración linfocítica. Tomada de: Majima Y et al. Colonic involvement in Stevens-Johnson syndrome-like mucositis without skin lesions. *Allergol Int* 2015; 64: 106-8

nos frecuente esófago) las localizaciones que sangran con más frecuencia.

Otras manifestaciones que, aunque son menos frecuentes implican una mayor gravedad, y están íntimamente relacionadas con la inflamación de la mucosa intestinal son perforación, obstrucción intestinal subaguda, isquemia intestinal, formación de pseudomembranas, intususcepciones, absceso intraabdominal y sepsis secundarias.

### **Clínica Hepato-Pancreática**

En relación con las manifestaciones hepáticas, ya en los años 50 ha habido varios informes de colestasis intrahepática aguda y hepatitis en asociación con SSJ/NET. Los primeros informes concluyeron que las manifestaciones hepáticas fueron toxicidad farmacológica, sin reflejar una relación causal con SSJ/NET. Pero en el momento actual se sabe que existe una relación causal al demostrarse histológicamente una marcada disminución en los ductos biliares, que se resuelve con la mejoría de la enfermedad. Por lo tanto, la etiopatogenia puede ser multifactorial de tal forma que el daño por inmunocomplejos puede favorecer la toxicidad farmacológica directa o la isquemia secundaria a hipovolemia, o viceversa. La

afectación hepática es leve siendo la hepatitis colestásica la afectación más común y puede preceder a las manifestaciones cutáneas en días.

El daño pancreático es excepcional, presentándose como elevación de las enzimas pancreáticas asintomáticas, y sin repercutir en la tolerancia oral/enteral de los pacientes.

### **Manifestaciones a largo plazo**

La morbilidad a largo plazo es significativa e involucra varios sistemas, siendo la afectación más común ocular (conjuntivitis crónica y afectación corneal con ceguera) y cutánea (deformidades de las uñas y pigmentación anormal). En el caso de la patología crónica gastrointestinal es frecuente a nivel esofágico y excepcional la afectación crónica del intestino, y se presenta como ulceraciones crónicas persistentes, que predisponen a la estenosis y en algunos casos obstrucción intestinal. Además, la malabsorción es una de las manifestaciones derivadas de la afectación crónica intestinal, lo que predispone al síndrome de malnutrición. En el caso de patología hepática crónica, la incidencia, gravedad y duración de la afectación es menor en SSJ/NET que en otras enfermedades por hipersensibilidad a fármacos.

## MANEJO DE LOS PACIENTES

No hay tratamientos basados en la evidencia. El diagnóstico precoz y la retirada del desencadenante (fármacos sospechosos) es la actuación más importante en el tratamiento.

Dado que los pacientes tienen un elevado riesgo de desarrollar complicaciones, se recomienda el ingreso en UCI para iniciar medidas de soporte como apoyo respiratorio, fluidoterapia y vigilancia de la función renal, soporte nutricional, analgesia adecuada, cuidados de enfermería en las curas y control de las infecciones.

El tratamiento médico está dirigido al control de la respuesta inmune para ello se utilizan: esteroides, inmunoglobulinas iv, plasmaféresis, ciclosporina y medicamentos antiTNF. En general, su uso es controvertido al no existir estudios que establezcan la superioridad de ninguna terapia, aunque se ha sugerido que el tratamiento precoz con inmunoglobulinas puede prevenir la progresión de la enfermedad.

Si nos centramos en el manejo de los pacientes con afectación gastrointestinal, la exploración rutinaria del tracto digestivo mediante endoscopia se recomienda en diferentes fases de la enfermedad, al ser un procedimiento seguro que permite detectar pacientes con riesgo de

desarrollar estenosis esofágica, así como establecer un pronóstico en función de la afectación mucosa. En aquellos casos con riesgo de estenosis esofágica debe colocarse una sonda de alimentación precoz, y planificar dilataciones esofágicas. Además, en estos pacientes es prioritario un manejo conservador (especial relevancia el soporte nutricional), salvo en aquellas complicaciones que requieren cirugía (perforación, obstrucción...), que debe ser precoz. En relación al tratamiento médico debe de individualizarse, y tener especial precaución con los esteroides ya que pueden agravar la afectación gastrointestinal.

En resumen, el SSJ/NET es una enfermedad sistémica que requiere un manejo multidisciplinar. No debemos olvidar que las manifestaciones gastrointestinales pueden ocasionar una elevada morbi-mortalidad, por lo que una vigilancia estrecha es fundamental para actuar con celeridad sobre futuras complicaciones. La base del tratamiento es la retirada del desencadenante, soporte adecuado e individualizar el uso de fármacos inmunomoduladores (utilizar con precaución los esteroides).

Los autores de este artículo declaran no tener conflicto de intereses

**Más información:**

Lerch M, Mainetti C, Terziroli Beretta-Piccoli B, et al. Current Perspectives on Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. Clin Rev Allergy Immunol. 2018;54:147-76.

Jha AK, Suchismita A, Jha RK, et al. Spectrum of gastrointestinal involvement in Stevens -Johnson syndrome. World J Gastrointest Endosc. 2019;11:115-123.

Saeed H, Mantagos IS, Chodosh J. Complications of Stevens-Johnson syndrome beyond the eye and skin. Burns. 2016;42:20-7.