

ARTÍCULO DE REVISIÓN

El síndrome de Stevens Johnson y su continuo al síndrome de Lyell, un espectro de evaluación y manejo precoz

Stevens Johnson's syndrome and it's continuous to Lyell's syndrome, an spectrum in it's evaluation and early management.

C. M. Ortiz-Vilchis^{a,*}

Recibido: 13 de diciembre de 2016

Aceptado: 28 de enero de 2017

PALABRAS CLAVE:

Síndrome de Stevens Johnson;
Síndrome de Lyell;
Necrosis epidérmica tóxica; Eritema multiforme; Erupción medicamentosa; Dermatología.

KEY WORDS:

Stevens Johnson Syndrome;
Lyell Syndrome;
Toxic epidermal necrolysis;
Multiform erythema;
drug rash;
Dermatology

RESUMEN

La Necrosis Epidérmica Tóxica o síndrome de Lyell (NET) y el síndrome de Stevens Johnson (SSJ) son reacciones cutáneas adversas a las medicaciones que involucran la piel y las membranas mucosas; anualmente ambas afectan de uno a dos pacientes por cada millón, se consideran como urgencia médica, ya que puede ser fatales. Se caracterizan por sensibilidad mucocutánea y típicas erosiones hemorrágicas, eritema y severo desprendimiento epidérmico (ampollas y áreas de piel desnuda). En la mayoría de los casos, los medicamentos se identifican como la principal causa; el diagnóstico se apoya principalmente en la clínica y del análisis histológico de la biopsia cutánea mostrando una necrosis epidérmica gruesa por la extensa apoptosis queratinocítica. Debido a su alto riesgo de mortalidad (de hasta 30%) el manejo de estos pacientes requiere atención inmediata.

ABSTRACT

Toxic Epidermal Necrolysis Lyell's syndrome (TEN) and Stevens Johnson syndrome (SJS) are severe adverse skin reactions to medications predominantly involving the skin and mucous membranes. Both entities are rare, with NET and SSJ affecting approximately 1 to 2 patients per one million annually, and are considered medical emergencies that can be potentially fatal. They are characterized by sensitivity and typical mucocutaneous hemorrhagic erosions, erythema and more or less severe epidermal detachment appearing as blisters and areas of denuded skin. Drugs are identified as the main cause of this spectrum in most cases. The diagnosis is mainly clinic along with histological analysis of skin biopsy showing a thick epidermal necrolysis due to the extensive keratinocyte apoptosis. Given their high risk of mortality (up to 30%), management of these patients requires immediate action.

^a Universidad Autónoma del Estado de México, México.

* Autor para correspondencia: halcy0natic@gmail.com

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Steven-Johnson SSJ se describió por primera vez en 1922 en dos niños como un síndrome agudo mucocutáneo; se caracterizó por una severa conjuntivitis purulenta, estomatitis con extensiva necrosis mucosa y manchas purpúreas. Éste fue nombrado por Albert Mason Stevens y Frank Chambliss Johnson, pediatras estadounidenses que en el mismo año publicaron esta descripción del desorden en el *American Journal of Diseases*,¹ reconocida como una enfermedad severa con curso prolongado y resultado letal que en la mayoría de los casos era inducida por medicamentos, la cual debía ser distinguida en su etapa temprana del eritema multiforme, cuya apariencia similar no representaba el mismo estrato patofisiológico.

Su diagnóstico diferencial incluye la dermatosis lineal por deposición de IgA y el pénfigo paraneoplásico, vulgar y bulloso, pustulosis exantematosa generalizada aguda, así como el síndrome de piel escaldada por infección estafilocócica (síndrome de Ritter).²

METODOLOGÍA

Epidemiología

En 1956 Alan Lyell describió a cuatro pacientes con erupción semejante al escaldamiento de la piel, a la cual llamó Necrosis Epidérmica Tóxica o NET, años después aparecieron más enfermos, lo cual volvió claro que este síndrome era inducido por medicamentos y que ciertas drogas, como las sulfonamidas, pirazolonas, barbitúricos y antiepilépticos eran desencadenantes frecuentes.³

El estudio de seguimiento más fidedigno sobre SSJ y la NET, realizado en Alemania del oeste, 1996, demostró la incidencia de 1.89 casos por cada millón de NET.⁴

Ciertas enfermedades infecciosas pueden tener impacto en la incidencia de NET, particularmente en pacientes con VIH, donde la incidencia anual es casi mil veces más que en la población general (un caso anual por cada mil que en la población general).⁵

Las diferencias regionales en la prescripción de medicamentos, los antecedentes genéticos de pacientes (HLA, enzimas del metabolismo), la coexistencia de cáncer o radioterapia concomitante y las enfermedades autoinmunes, pueden tener un impacto en la incidencia del SSJ y la NET. Estudios de farmacogenómica han demostrado que la etnicidad de los tipos HLA predisponen a pacientes a desarrollarlos.^{6,7}

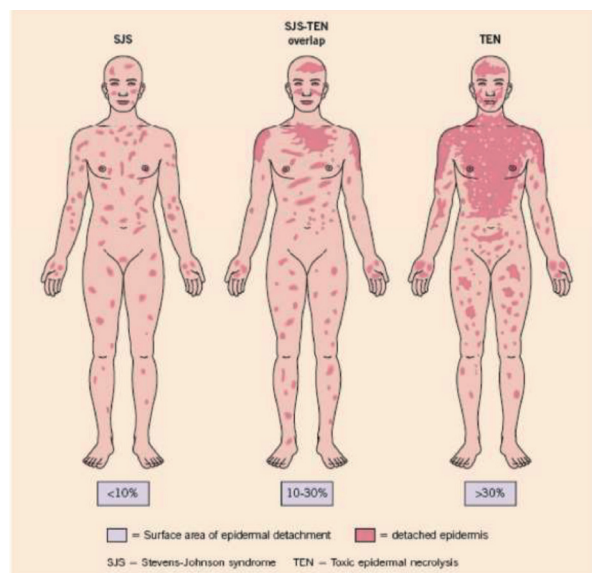
De menor extensión, otras infecciones se reportan como la única causa, por ejemplo, las *mycoplasma pneumoniae* están ampliamente documentadas como causa de estos síndromes sin antecedente de exposición

medicamentosa. El virus del herpes simplex ha sido reconocido en varios casos de SSJ, especialmente en niños. La ocurrencia de NET en pacientes con anemia aplásica severa, posterior a trasplantes alogénicos de células madre y médula ósea, también se han reportado; sin embargo, hay casos de SSJ/NET sin causa obvia identificable.⁹

Clasificación

El SSJ es una forma leve de la NET, la primera clasificación publicada en 1993, que se ha adoptado como definición de consenso, identificó al SSJ, a la NET, y a la sobreposición "overlap" del SSJ/NET, los cuales son parte de un espectro de reacciones cutáneas severas (Severe cutaneous reactions-SCAR) que afectan a la piel y las membranas mucosas.¹⁰

Figura 1. Representación gráfica de la clasificación del complejo SSJ/NET mostrando la superficie de desprendimiento epidérmico



Fuente: Bastuji Garin S, Rzany B, Stern RS, et al. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. *Arch Dermatol*. 1993; 129 (1): 92-96.

La distinción entre éstas se basa en el tipo de lesiones y la superficie corporal con ampollas y erosiones;¹⁰ cuando cubren de 3% a 10% pertenecen al SSJ, de 11% a 30% será sobreposición "overlap" SSJ/NET, y cuando rebasan este último porcentaje será NET franca.¹⁰ El patrón cutáneo frecuentemente asociado con SSJ son ampollas diseminadas, acompañadas o acopladas (confluente) con puntos purpurados (manchas) o vesículas confluidas.

Manifestaciones clínicas

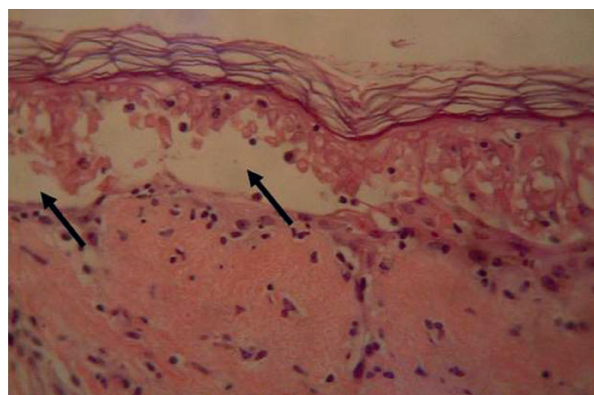
La muerte celular ocasiona que la epidermis se separe de la dermis; se piensa que el síndrome se debe a un complejo de hipersensibilidad que afecta la piel y las membranas mucosas. Los síntomas iniciales de ambos síndromes pueden ser inespecíficos, pero incluyen fiebre, dolor ocular y disfagia, los cuales, típicamente, preceden manifestaciones cutáneas por algunos días.

Los sitios tempranos del involucramiento cutáneo son la región preesternal del tronco y la cara, pero también las palmas de las manos y plantas de los pies. El involucramiento (eritema y erosiones) de la mucosa bucal, genital y/o ocular ocurre en más de 90% de los pacientes, y en algunos casos los tractos respiratorios y gastrointestinales también son afectados.¹¹ Al inicio de la enfermedad el involucramiento ocular es frecuente, puede variar desde conjuntivitis aguda (30% de los casos), especialmente en niños, edema palpebral, eritema, secreción ocular, formación de membranas y pseudomembranas conjuntivales o erosión corneal, hasta lesiones cicatrizantes, simbléfaron y ulceración corneal.¹² La gravedad de las manifestaciones oculares no es predictivo de las complicaciones tardías.¹³ Al desprenderse la epidermis de las capas inferiores de la piel, a lo largo de todo el cuerpo, deja a éste susceptible a infecciones severas.

La morfología de las lesiones cutáneas tempranas incluye manchas eritematosas y lívidas que pueden o no infiltrarse poco a poco, con una tendencia rápida de coalescencia a morfologías vesiculosas. Estas manifestaciones

son signos de peligro y garantizan la rápida confirmación diagnóstica con inmediatas criosecciones de una biopsia cutánea. La examinación histológica muestra queratinocitos necróticos dispersos. En NET avanzada, la necrosis de grosor completo se mira con división subepidérmica e infiltrado inflamatorio escaso en la dermis papilar. La necrosis epidérmica encontrada en histología es sensitiva, pero no específica para confirmar NET.²

Figura 2. Analisis histológico en la necrosis epidérmica toxica (NET) en una sección de piel con prominente muerte queratinocítica y la separación de la unión dermoepidérmica (flechas negras)



Fuente: Shih Chi S, Wen Hung C. Update on pathobiology in Stevens-Johnson syndrome and toxic. *Dermatologica Sinica*. 2013; 31 (4): 175-180.

Cuadro 1. Características clínicas que distinguen el SSJ, sobreposición “overlap” SSJ/NET y NET

Entidad clínica	SSJ	“overlap” SSJ/NET	NET
Lesiones primarias	Lesiones rojas oscuras		Placas eritematosas pobremente delineadas
	Blancos atípicos planos		Desprendimiento epidérmico
			Lesiones rojas oscuras
			Blancos atípicos planos
Distribución	Lesiones aisladas		Lesiones aisladas (RARO)
	Confluencia (+) en cara y tronco	Confluencia (++) en cara y tronco	Confluencia (+++) en cara y tronco
Involucramiento mucoso	Sí		
Síntomas sistémicos	Usualmente	Siempre	
Porcentaje de superficie de área corporal	< 10	30-11	> 30

Fuente: Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocchi M, Roujeau JC, Revuz J, Wolkenstein P: SCORTEN: a severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol*. 2000, 115: 149-153. 10.1046/j.1523-1747.2000.00061.x.

El SSJ inicio comienza con fiebre y odinofagia (comúnmente mal diagnosticado y tratado con antibióticos). Las úlceras y lesiones benignas aparecen en las membranas mucosas, boca y labios, pero también en regiones genitales y anales; las bucales son dolorosas y reducen la habilidad del paciente para comer y beber. Un sarpullido de lesiones circulares de aproximadamente 3cm de diámetro surge en la cara, tronco, plantas de los pies, brazos y piernas, pero no en el cuero cabelludo.¹⁴

Figura 3. Conjuntivitis en SSJ



Fuente: Trobe MJ. University of Michigan Kellogg Eye Center, [en línea]. 2009. [consultado en septiembre de 2016]. Disponible en http://kellogg.umich.edu/theeyeshaveit/system/steven_johnson.html

En la segunda fase se desarrollan áreas de desprendimiento epidérmico, pero cuando no lo hay debe realizarse una examinación detallada de la piel por medio de presión mecánica tangencial en zonas eritematosas (signo de Nikolsky), éste es positivo si la presión induce el desprendimiento mecánico (pero no es específico para NET o SSJ) o en la enfermedad bullosa de la piel autoinmune.

Figura 4. Signo de Nikolsky positivo en paciente con SSJ



Fuente: Fitzpatrick TB, Johnson RA, Polano MK. et al. Color atlas and synopsis of clinical dermatology: common and serious diseases. 2 ed. Nueva York: McGraw-Hill; 1992

La NET resulta en involucramiento extensivo de la piel con enrojecimiento, necrosis y desprendimiento de la capa epidérmica completa de la piel y mucosa. Antes de que estos hallazgos severos se desarrollen se observa un pró-dromo similar al cuadro gripal (tos, rinorrea, fiebre, anorexia y malestar). Una historia de exposición a drogas existe en promedio de 14 días, de una a cuatro semanas previos al inicio de síntomas, pero puede resultar temprano (48 horas) si hay sobreexposición.

La boca se vuelve confluyente de ampollas y erosiones, tanto que la imposibilidad de deglutir o hablar es exorbitante, por lo que la alimentación se llega a realizar a través de un tubo nasogástrico o gástrico. Lo ojos pueden inflamarse, ulcerarse y presentar un estado rígido, lo cual puede generar ceguera, mientras que la conjuntivitis previa se convierte en severa.

Causa

El SSJ surge a partir de un desorden del sistema inmune, reacción que puede desencadenarse por drogas o infecciones, así como por factores genéticos a su predisposición. Las reacciones a medicamentos se reportan entre 80% y 95% de los casos de NET, principalmente antibióticos del tipo de las sulfas³ y en la cuarta a mitad de los casos la causa se desconoce.¹⁵

Medicamentos asociados comúnmente

Cuadro 2. Drogas más comúnmente implicadas en SSJ/NET

Tipo	Droga	Índice de probabilidad (estudio EuroSCAR)
Sulfonamidas	Sulfametoxazol, Sulfadiazina, Sulfapiridina	18
AINES	Parecetamol	14
Alopurinol		54
Antimetabolitos	Metotrexate	No evaluado / Controvertido
Drogas Antiretrovirales	Nevirapina	
Corticosteroides		1
Anxiolíticos	Clormezanona	17
Anticonvulsivos	Fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, ácido valproico	16

Fuente: Sassolas B, Haddad C, Mockenhaupt M, et al. ALDEN, an algorithm for assessment of drug causality in Stevens-Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis: Comparison with case-control analysis. Clin Pharmacol Ther. 2010; 88 (1): 60-68.

Entre 100 y 200 drogas diferentes pueden estar asociadas con el SSJ; sin embargo, no existen pruebas confiables para establecer la relación entre una en particular y el SSJ.¹⁰ Determinar qué droga es la causa se basa en el intervalo de tiempo entre el primer uso y el inicio de la reacción cutánea. Un algoritmo publicado (ALDEN) para evaluar la causalidad de una droga provee asistencia estructural en identificar la droga responsable.¹⁶

Los AINES son una rara cusa de SJS en adultos; el riesgo es mayor en pacientes ancianos, mujeres y aquellos que han iniciado tratamiento.¹⁷ Típicamente los síntomas surgen después de una semana iniciada la medicación. Las personas con lupus sistémico eritematoso o infecciones de VIH son más susceptibles al SSJ inducido por drogas,¹⁴ entre las que destacan las sulfonamidas, penicilinas, cefixima, barbitúricos, lamotrigina, fenitoina y trimetiprim. La combinación de lamotrigina con valproato de sodio incrementa el riesgo de SSJ.¹⁸

Infecciones

La segunda causa más común de SSJ y NET son las infecciones, particularmente en niños, éstas incluyen las del tracto respiratorio superior, otitis media, faringitis y el virus de Epstein-Barr, *Mycoplasma pneumoniae* e infecciones por citomegalovirus. El uso rutinario de antibióticos, antipiréticos y analgésicos para su tratamiento puede complicar la identificación si los casos fueron causa de infección o medicamento.¹⁹

Entre las enfermedades virales que causan SSJ están: virus del herpes simplex (debatido, muy observado en niños), SIDA, coxsackievirus, influenza, hepatitis y rubulavirus.¹⁹ Las infecciones bacteriales vinculadas incluyen: *Streptococcus beta-hemolítico*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Brucella*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycobacterium*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Rickettsia*, *Francisella tularensis* y *Salmonella typhi*;¹⁵ Mientras que las infecciones fúngicas con coccidiomycosis, dermatofitosis e histoplasmosis se consideran como posibles causas. La malaria y tricomoniasis, infecciones por protozoarios también se han reportado.¹⁵

Patogénesis

Tanto el SSJ como la NET son el resultado de un efecto acumulativo de riesgos alineados relacionados a la estructura de la droga y al paciente en su predisposición de alelos del Antígeno Leucocitario Humano (HLA), la característica del metabolismo de drogas y los clonotipos de linfocitos T.

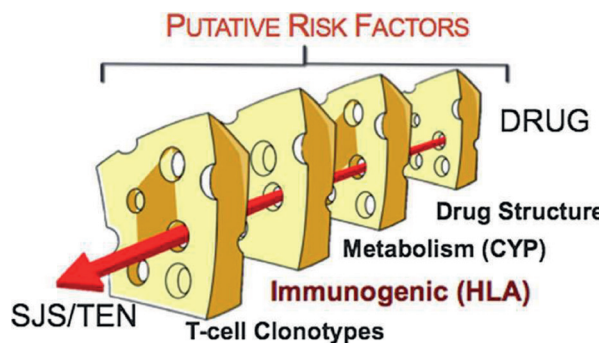
Asociación genética

La patogénesis de la inducción de respuestas citotóxica en el SSJ/NET es generada por el reconocimiento

inmunológico de las drogas culpables por moléculas específicas del HLA. Se identificó desde 1987 la susceptibilidad genética con alelos específicos del HLA, como el HLA-B*1502, que es sensible a la carbamazepina y oxycam,²⁰ HLA-A*3101 y HLA-B*5801, se afirma, con base en estudios, que se relacionan a la sensibilidad con sulfonaminas. Actualmente en la era de la secuenciación genética profunda, que permite altas tasas de resolución, la identificación de asociaciones específicas han sido posibles.²¹

Las asociaciones del HLA con inducción de medicamentos específicos pueden restringirse a ciertas etnicidades y fenotipos. La fuerza de las asociaciones del HLA-B*1502 se ha reportado en poblaciones asiáticas y europeas; sin embargo, no ha sido estadísticamente significativa en el grupo de carbamazepinas, sino en el de AINES, especialmente el alopurinol con fenotipo HLA-B*5801.²¹

Figura 5. Modelo de riesgo del “Queso suizo” del síndrome de Stevens-Johnson y necrosis epidérmica tóxica (SSJ/NET), la droga ingerida es metabolizada por el citocromo P450, y sus productos se procesan por el antígeno leucocitario humano HLA, desencadenando la sensibilización de linfocitos T y desarrollando el padecimiento



Fuente: Dodiuk Gad RP, Chung WH, Valeyrie Allanore L, et al. Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: An Update. Am J Clin Dermatol. 2015; 16 (6): 475-493.

Mecanismo inmunológico del SSJ/NET

Se reconoce como una reacción de hipersensibilidad retardada (tipo IV) con una latencia típica de cuatro a 28 días y con casos extraños hasta después de ocho semanas de la iniciación de la droga implicada.²²

Las drogas son de bajo peso molecular y usualmente funcionan como antígenos externos que son reconocidos por receptores de las células T (TCRS) para activar respuestas inmunes adaptativas. Varios conceptos se han encontrado como explicación en el reconocimiento de estos compuestos por los TCRS. En algunos casos, las

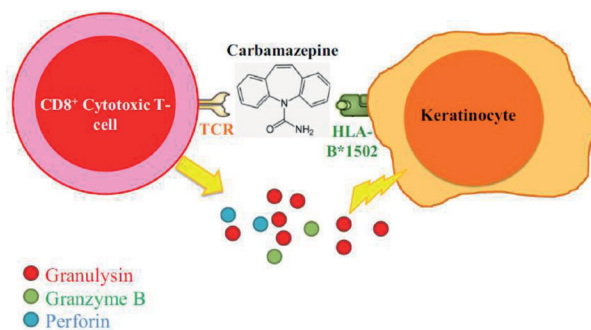
drogas interactúan directamente con los TCRS involucrados en la presentación de moléculas de HLA a células presentadoras de antígenos (APCS);²³ el modelo conocido como 'p-i' (interacción farmacológica de drogas con receptores inmunes).

Un ejemplo es la carbamazepina que no puede unirse covalentemente a péptidos o proteínas, pero sí es capaz de adherirse con baja afinidad a TCRS y provocar la activación de linfocitos T. Las drogas también pueden interactuar con TCRS por una presentación de complejos droga-peptidos con moléculas HLA a células presentadoras de antígenos (haptenos).

Los beta-lactámicos que forman una unión covalente a residuos de lisina son un ejemplo, posterior unión covalente de drogas específicas presentadas a moléculas HLA y TCRS, los complejos HLA-droga-TCRS pueden iniciar una serie de reacciones inmunes que resultan en la activación de linfocitos CD8+ citotóxicos y células natural killer (NK) mediando respuestas de citotoxicidad.²³

Actualmente ambos síndromes se consideran un continuo adverso a reacciones cutáneas medicamentosas severas, con un factor de susceptibilidad genética específico del antígeno leucocítico humano HLA-B*1502.

Figura 6. Interacción directa entre la molécula HLA-B*1502 de un queratinocito + carbamazepina con la activación de la célula T citotóxica por medio de un receptor de célula T (TCR) restringido, se demuestra cómo después de su sensibilización la célula T CD8+ libera granulinsina, granzima B y perforina contra el queratinocito



Fuente:36. Dodiuk Gad RP, Chung WH, Valeyrie Allanore L, et al. Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: An Update. Am J Clin Dermatol. 2015; 16 (6): 475-493.

Las citosinas están involucradas en la patogénesis del SSJ/NET; estudios han mostrado que el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) se expresa fuertemente en lesiones derivadas de estos síndromes y se relaciona con el desarrollo de la enfermedad. El TNF- α puede inducir a apoptosis celular, activación y diferenciación, así como una respuesta inflamatoria. En adición, el interferón gamma (IFN- γ) es una citosina involucrada en la hipersensibilidad

de tipo retardado (tipo IV). IFN- γ se expresa usualmente en la dermis superficial y epidermis de las lesiones por SSJ/NET, además induce la presentación de antígenos y por tanto estimula la regulación al alza de inmunidad mediada por células y de la síntesis de moléculas HLA. TNF- α , IFN- γ , citosinas (IL-2, IL-6 e IL-10) y productos del complemento (C3 y receptores de quimiocinas como CXCR, CCR-3 y CCR10) se responsabilizan por la proliferación, tráfico y activación de células T encontradas en las lesiones cutáneas, fluidos de las flictenas, junto con polimorfonucleados en sangre periférica de pacientes con SSJ mostrando apoptosis de queratinocitos y desbalance en la unión dermoepidérmica.²⁴

La principal teoría para explicar el severo desprendimiento epidérmico en SSJ/NET es la mediación de citotoxicidad por células T CD8+ y NK, las cuales dirigen sus productos hacia la unión dermoepidérmica y queratinocitos provocando la apoptosis de estos últimos; recientes estudios han mostrado que la apoptosis queratinocítica se relaciona proporcionalmente con el grado de lesiones cutáneas y la aparición de ampollas, así como el nivel de células CD8+ y NK activadas.³

Posterior a la activación de estas respuestas, varias moléculas de señalización citotóxica, incluyendo granzulina, perforina/granzima B, y ligandos Fas/Fas, son transmitidas hacia las lesiones cutáneas para inducir más apoptosis queratinocítica, con lo cual se desencadena una diseminación de muerte en los queratinocitos y propiciando la extensión de lesiones en todo el cuerpo, tomando en cuenta que varios de estos productos inmunes circularan libremente en el torrente sanguíneo sensibilizando poblaciones a distancia de linfocitos.²⁵

Factores ambientales

El SSJ puede ser secundario a la infección con *Mycoplasma pneumoniae* o al virus del herpes simplex, pero la patogénesis completa aún se desconoce.²⁶ Un estudio reciente ha encontrado que variables del virus coxsackie A6, perteneciente al género de Enterovirus humanos, causan severas reacciones de ampollaciones mucocutáneas, mediadas principalmente por citotoxicidad CD8+ y de células NK, expresando granulinsina y mimetizando las características histopatológicas del SSJ/NET en niños.

Los SSJ/NET foto-inducidos se informan solo en extraños casos, por ejemplo hay algunos de hidroxyclo-roquina, naproxen y clobazam.²⁷ Un tema abordado con frecuencia es la inducción de NET o SSJ después de la vacunación; el sistema de notificación de eventos adversos de las vacunas llegó a la conclusión de que a pesar de la plausibilidad de una relación entre la vacunación y SSJ/NET, el número reducido de informes en comparación con la cantidad de vacunas y los beneficios de éstas supera el riesgo potencial de SSJ/NET.²⁸

Pronóstico

El SSJ (<10% de superficie de área corporal) tiene un índice de mortalidad de 5%, mientras que la mortalidad por NET es de 30% a 40%. El riesgo puede estimarse usando la escala Severity of Illness Score for Toxic Epidermal Necrolysis (SCORTEN), que toma un número de indicadores pronósticos en cuenta; otros resultados incluyen daño a órgano/falla, abrasión corneal y ceguera.¹⁵

Puntaje de severidad

El SCORTEN es un sistema de puntaje desarrollado para evaluar la severidad del NET y predecir su mortalidad en pacientes con NET agudo;² se da un punto por cada uno de los siguientes factores:

- Edad >40 años.
- Ritmo cardíaco >120 LMP.
- Antecedentes de cáncer.
- Separación de la epidermis en >10% de la superficie de área corporal en un día.
- BUN >28 mg/dL.
- Glucosa >252 mg/dL.
- HCO₃ <20 mEq/L.

Tabla 1. Evaluación

Puntaje	Mortalidad
0-1	3.2
2	12.2
3	35.3
4	58.3
>5	90

Fuente: Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, Shear NH, Naldi L, Roujeau JC: Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. Arch Dermatol. 1993; 129: 92-96. 10.1001/archderm.129.1.92.

Este sistema de puntaje es más valioso cuando se usa del día uno al tres de hospitalización, con él puede subestimarse la mortalidad en pacientes con síntomas respiratorios.²

DISCUSIÓN

Manejo y tratamiento

El pronto discontinuo de las drogas causativas debe ser prioridad cuando las ampollas o erosiones aparecen durante el curso de la administración de la droga. Para identificar las drogas culpables es importante considerar la

cronología de administración de ésta y la habilidad reportada de la droga de inducir SSJ/NET.²

Es importante brindar apoyo, debido a que SSJ/NET atentan contra la vida; al ser una emergencia dermatológica, los pacientes con infección de mycoplasma pueden tratarse con macrólidos o doxiciclina oral. Inicialmente el tratamiento es similar al de pacientes con quemaduras termales y el cuidado continuo implica la hidratación a través de líquidos IV, en especial con soluciones cristaloideas, alimentación nasogástrica o parenteral con administración de anestésicos orales para tratar la ulceración.^{14,29}

Se debe procurar mantener una excreción urinaria de 50 a 80 mL/hr con NaCl de 0.9% a 3% y 20 mEq de KCL. Además se requiere, en caso de hiponatremia, hipokalemia o hipofosfatemia, que puede ocurrir en varias ocasiones, de un apropiado tratamiento leve o agresivo en terapia de reemplazo.

Las heridas deben tratarse conservativamente sin realizar desbridamiento, ya que la ampolla actúa como apósito biológico que favorece la reepitelización y limita las infecciones.¹⁴

Pese a esto, no existe tratamiento validado, especialmente médico; la prescripción con corticoesteroides es controversial, estudios retrospectivos han sugerido que éstos incrementan la estancia hospitalaria y las complicaciones; los inmunomoduladores, como la ciclofosfamida y ciclosporina, no han tenido éxito terapéutico; el tratamiento con inmunoglobulina intravenosa ha mostrado leves promesas en reducir los síntomas. Otras medidas de soporte, como el uso de anestésicos tópicos y anti-sépticos, el entorno cálido y el uso de analgésicos intravenosos no muestran diferencia en el pronóstico, pero sí mejora la paliación del paciente.

Además se debe consultar a un oftalmólogo iniciado el cuadro para limitar la formación de tejido cicatricial, vascularización corneal, pérdida de visión y otros problemas en los tejidos. La utilización de lentes esclerales (PROSE, tratamiento de reemplazo prostético del ecosistema de superficie ocular) mejora en cierta forma el tratamiento.³⁰

CONCLUSIÓN

Las personas sobrevivientes a cualquiera de ambos eventos deben evitar su exposición a drogas o medicamentos estructuralmente relacionados con el desarrollo de SSJ/NET y su recurrencia. Las relaciones causales pueden ocurrir principalmente debido a:

- Anticonvulsivantes (carbamazepina, fenitoina, lamotrigina y fenobarbital).
- Antibióticos beta lactámicos (penicilina, cefalosporina y carbapenemos).
- Antiinflamatorios no esteroideos (AINES).
- Sulfonamidas (sulfametoxazole, sulfadiazina, sulfapiridina).

En algunos años será posible predecir el riesgo de una persona a desarrollar SSJ/NET usando escrutinio genético.³¹ El alopurinol debe ser prescrito únicamente con indicaciones acertadas (gota con hiperuricemia) y comenzar con dosis bajas (100 mg/día), ya que el SSJ/NET es más común en dosis mayores a 200 mg/día.

En cuanto a su evolución, la fase aguda del SSJ/NET dura de ocho a 12 días. La reepitelización de áreas desnudas puede tomar varias semanas y está acompañada por descamación de la piel menormente afectada. Los sobrevivientes de la fase aguda tienen un incremento de mortalidad a largo plazo, especialmente si son de edad avanzada o padecen enfermedades crónicas-degenerativas.³²

En tanto, los sobrevivientes a la fase aguda de NET generalmente sufren de complicaciones a largo plazo, las cuales afectan piel y ojos. Las manifestaciones cutáneas pueden incluir cicatrización, nevo melanocítico eruptivo, estenosis vulvovaginal y dispaneuria. Los síntomas oculares son la complicación más común en NET, entre 20% y 79% de los pacientes la experimentan, aun en los que no presentaban manifestaciones oculares inmediatas; éstos incluyen: ojos secos, fotofobia, simblefaron, abrasión corneal o xerosis, fibrosis subconjuntival, triquiasis, decremento de la agudeza visual y ceguera.²

REFERENCIAS

1. Stevens A, Johnson F. A new eruptive fever associated with stomatitis and ophthalmia; report of two cases in children. *Am J Dis Child*. 1922; 24 (6): 526-533.
2. Schwartz R, McDonough P, Lee B. Toxic epidermal necrolysis: Part II. Prognosis, sequelae, diagnosis, differential diagnosis, prevention, and treatment. *J Am Acad Dermatol*. 2013; 69 (2): 187.e1-16.
3. Schwartz R, McDonough P, Lee B. Toxic epidermal necrolysis: Part I. Introduction, history, classification, clinical features, systemic manifestations, etiology, and immunopathogenesis. *J Am Acad Dermatol*. 2013; 69 (2): 173 e1-13.
4. Rzany B, Correia O, Kelly J, et al. Risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis during first weeks of antiepileptic therapy: a case-control study. *Lancet*. 1999; 353 (9171): 2190-2194.
5. Roujeau J, Kelly J, Naldi L, et al. Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *N Engl J Med*. 1995; 333 (24): 1600-1607.
6. Aguiar D, Pazo R, Duran I, et al. Toxic epidermal necrolysis in patients receiving anticonvulsants and cranial irradiation: a risk to consider. *J Neurooncol*. 2004; 66 (3): 345-350.
7. Aydin F, Cokluk C, Senturk N, et al. Stevens-Johnson syndrome in two patients treated with cranial irradiation and phenytoin. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006; 20 (5): 588-590.
8. Forman R, Koren G, Shear N. Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children: a review of 10 years' experience. *Drug Saf*. 2002; 35 (13): 965-972.
9. Zakrzewski J, Lentini G, Such U, et al. Toxic epidermal necrolysis: differential diagnosis of an epidermolytic dermatopathy in a hematopoietic stem cell transplant recipient. *Bone Marrow Transplant*. 2002; 30 (5): 331-333.
10. Mockenhaupt M. The current understanding of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Expert Review of Clinical Immunology*. 2011; 7 (6): 803-813.
11. Lebargy F, Wolkenstein P, Gisselbrecht M, et al. Pulmonary complications in toxic epidermal necrolysis: a prospective clinical study. *Intensive Care Med*. 1997; 23 (12): 1237-1244.
12. Sotozono C, Ueta M, Koizumi N, et al. Diagnosis and treatment of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis with ocular complications. *Ophthalmology*. 2009; 116 (4): 685-690.
13. Yip LW, Thong BY, Lim J, et al. Ocular manifestations and complications of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: an Asian series. *Allergy*. 2007; 62 (5): 527-531.
14. Tigchelaar H, Kannikeswaran N, Kamat D. Stevens-Johnson Syndrome: An intriguing diagnosis, UBM Medica; 2008.
15. Foster CS. Stevens-Johnson Syndrome. *Medscape*. 2013.
16. Sassolas B, Haddad C, Mockenhaupt M, et al. ALDEN, an algorithm for assessment of drug causality in Stevens-Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis: Comparison with case-control analysis. *Clin Pharmacol Ther*. 2010; 88 (1): 60-68.
17. Ward K, Archambault R, Mersfelder T. Severe adverse skin reactions to nonsteroidal antiinflammatory drugs: A review of the literature. *Am J Health Syst Pharm*. 2010; 67 (3): 206-213.
18. Kocak S, Girisci S, Gul M, et al. Stevens-Johnson syndrome due to concomitant use of lamotrigine and valproic acid. *Am J Clin Dermatol*. 2007; 8 (2): 107-111.
19. Bentley J, Sie D. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *The Pharmaceutical Journal*; 2014.
20. Roujeau J, Huynh T, Bracq C. Genetic susceptibility to Toxic Epidermal. *Arch Dermatol*. 1987; 123 (9): 1171-1173.
21. Chung W, Hung S, Hong H. Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome. *Nature*. 2004; 428 (6982): 486.

22. Lerch M, Pichler W. The immunological and clinical spectrum of delayed drug-induced exanthems. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2004; 4 (5): 411-419.
23. Pichler WJ. Pharmacological interaction of drugs with antigenspecific immune receptors: the p-i concept. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2002; 2 (4): 301-5.
24. Yang C, Hung S, Juo C. HLA-B*1502-bound peptides: implications for the pathogenesis of carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 120 (4): 870-877.
25. Chung WH, Hung SI, Yang JY. Granulysin is a key mediator for disseminated keratinocyte death in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis *Nat Med*. 2008; 14 (12): 1343-1350.
26. Fournier S, Bastuji-Garin S, Mentec H. Toxic epidermal necrolysis associated with *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1995; 14 (6): 558-559.
27. Callaly E, FitzGerald O, Rogers S. Hydroxychloroquine-associated, photo-induced toxic epidermal necrolysis. *Clin Exp Dermatol*. 2008; 13 (5): 572-574.
28. Ball R, Ball L, Wise R, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis after vaccination: reports to the vaccine adverse event reporting system. *Pediatr Infect Dis J*. 2001; 20 (2): 219-223.
29. Palmieri T, Greenhalgh D, Saffle J, et al. A multicenter review of toxic epidermal necrolysis treated in U.S. burn centers at the end of the twentieth century. *J Burn Care Rehabil*. 2002; 23 (2): 87-96.
30. Fujita Y, Yoshioka N, Abe R, et al. Rapid immunochromatographic test for serum granulysin is useful for the prediction of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol*. 2011; 65 (1): 65-68.
31. Fernando SL. The management of toxic epidermal necrolysis. *Australas J Dermatol*. 2012; 53 (3): 165-171.
32. Bastuji Garin S, Rzany B, Stern RS, et al. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. *Arch Dermatol*. 1993; 129 (1): 92-96.
33. Shih Chi S, Wen Hung C. Update on pathobiology in Stevens-Johnson syndrome and toxic. *Dermatologica Sinica*. 2013; 31 (4): 175-180.
34. Trobe MJ. University of Michigan Kellogg Eye Center, [en línea]. 2009. [consultado en septiembre de 2016]. Disponible en http://kellogg.umich.edu/theeyeshave-it/system/steven_johnson.html
35. Fitzpatrick TB, Johnson RA, Polano MK. et al. Color atlas and synopsis of clinical dermatology: common and serious diseases. 2 ed. Nueva York: McGraw-Hill; 1992
36. Dodiuk Gad RP, Chung WH, Valeyrie Allanore L, et al. Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: An Update. *Am J Clin Dermatol*. 2015; 16 (6): 475-493.
37. De la Rosa MK. Dermatologic Manifestations of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *MedScape*. 2016.