

Necrólisis tóxica epidérmica

Jorge Ortiz de la Peña,* Marcial Moreno Möller,* Edmundo Guadarrama Pérez,*
Susana Monroy Santoyo, Ethel Soriano Andrievsky,** Rubén Drijansky,*** Clemente Moreno Collado****

RESUMEN

Objetivo: Presentar el caso de una paciente con necrólisis tóxica epidérmica producida por fenitoína sódica y hacer una profunda revisión de la literatura para señalar la importancia del diagnóstico y tratamiento tempranos. Sede: The American British Cowdry Medical Center, IAP, México, D.F. La necrólisis tóxica epidérmica o síndrome de Lyell es una enfermedad idiosincrásica que se presenta como una reacción mucocutánea severa, aguda y episódica producida por fármacos y que compromete la vida. Presentación del caso: se trata de una mujer de 41 años de edad, quien 10 semanas previas a su ingreso presentó enfermedad vascular cerebral isquémica en la cual se administró fenitoína sódica. Inició con malestar general, fiebre, posteriormente presentó edema facial, erupción cutánea generalizada que cubría en 90% de la superficie corporal total, que rápidamente progresó a bulae hemorrágicas friables, con denudación de la epidermis, acompañándose de involucro de mucosas oral, conjuntival y urogenital. Se brindó tratamiento con aislamiento inverso, lavado de las lesiones y tratamiento con nitrato de plata al 0.5%, antibioticoterapia de amplio espectro y fisioterapia. Egresó tres semanas después con la vía oral reinstalada, sin secuelas y con reepitelización del 90% de las lesiones. Conclusión: La necrólisis tóxica epidérmica es una enfermedad bulosa adquirida que puede confundirse con muchas otras. Es indispensable realizar un diagnóstico oportuno para brindar tratamiento multidisciplinario, evitando complicaciones, secuelas o la muerte misma.

Palabras clave: Necrólisis tóxica epidérmica, síndrome de Lyell, fenitoína.

ABSTRACT

Objective: Present a case report of a patient with toxic epidermal necrolysis induced by phenitoin and make a deep literature review to point out the importance of an early diagnosis and treatment. Place: The American British Cowdry Medical Center, I.A.P., Mexico City. Toxic epidermal necrolysis (TEN) or Lyell's syndrome is an idiosyncratic disease characterized by a severe, acute and episodic mucocutaneous reaction produced by multiple drugs and that compromises life. This is a case report of a 41 year old female treated with phenitoin for cerebral vascular ischemic disease, 10 weeks before she was admitted to the hospital. She started with malaise, fever, facial edema, generalized rash that covered 90% of the total body surface which rapidly were haemorrhagic and tender bullae with epidermal denudation and damage to oral, conjunctival and urogenital mucosae. She was in inverted isolation with daily lesion debridement and covering the damaged skin with 0.5% silver nitrate, also parenteral antibiotics and physiotherapy were given. She was discharged 3 weeks later, with no sequel and 90% of the lesion reepitilized. Conclusion: TEN is an acquired bulous disease that can be misdiagnosed. It is of importance to make diagnosis in time, to give multidisciplinary treatment to avoid complications, sequel or dead itself.

Key words: Toxic epidermal necrolysis, Lyell's syndrome, phenitoin.

INTRODUCCIÓN

La necrólisis tóxica epidérmica (NTE) o síndrome de Lyell es una enfermedad idiosincrásica que se presenta como una reacción mucocutánea severa, aguda

y episódica inducida por fármacos y en menor proporción por infecciones. Se caracteriza por áreas maculares de erupción cutánea rápidamente expansivas, con lesiones atípicas y con involucro de uno o más sitios mucosos (oral, conjuntival, urogenital, anal); la erupción coalesce hasta convertirse en eritema, necrosis y desprendimiento buloso de la epidermis de amplia distribución, semejando quemaduras de segundo grado.¹ El cuadro dermatológico se acompaña de afectación sistémica severa con daño a órganos internos.

Algunos autores consideran idénticos al síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y a la necrólisis tóxica epidérmica (NTE), difiriendo sólo en severidad.²

* Departamento de Cirugía, Hospital ABC.

** Departamento de Terapia y Rehabilitación Física, Hospital ABC.

*** Departamento de Medicina Interna, Hospital ABC.

**** Departamento de Dermatología, Hospital ABC.

Recibido para publicación: 13/07/00. Aceptado para publicación: 26/01/01.

Dirección para correspondencia: Dr. Jorge Ortiz de la Peña, FACS
Hospital ABC. Sur 136 núm. 116, esquina Observatorio
Consultorio 501, Col. Las Américas, 01120 México, D.F. Tel: 5272-22-57

Sin embargo, la mayoría de los casos de NTE se desarrollan a partir del síndrome de Stevens-Johnson (SSJ). Sobre la base de que el SSJ y la NTE son enfermedades idénticas se ha propuesto una clasificación de acuerdo al porcentaje de superficie corporal involucrada;³ el término de SSJ se emplea para designar casos con menos del 10% de superficie corporal afectada y el concepto NTE a aquéllos en los que el daño se extiende a más del 30%; se utiliza el término SSJ-NTE cuando la extensión de las lesiones abarca del 10 al 30%. Esta clasificación, aunque somera, es útil, ya que la fracción de superficie corporal afectada es el principal factor pronóstico en estas entidades.⁴

Del 80 al 95% de los casos de NTE son producidos por fármacos, principalmente anticonvulsivos, como la fenitoína y la carbamacepina, barbitúricos, antiinflamatorios no esteroideos derivados del oxicam, sulfonamidas, macrólidos y quinolonas⁵ y en menor proporción por infecciones, vacunas y por la enfermedad injerto-contra-huésped. En menos del 5% de los casos de NTE no se identifican causas, considerándose idiopática.

Los mecanismos fisiopatológicos de la NTE se encuentran parcialmente comprendidos. Se produce una reacción citotóxica inmune dirigida a la destrucción de los queratinocitos que expresan antígenos ajenos (relacionados con fármacos) con poca evidencia de actividad humorada. La actividad inmune tiene un periodo de incubación entre la exposición y el inicio de la enfermedad (uno a 45 días, promedio 14), que tiende a ser mucho más breve (menos de 48 horas) cuando hay reexposición al fármaco. La lesión epidérmica se basa en la apoptosis. Se ha demostrado la presencia de células inflamatorias, macrófagos activados y dendrocitos y existe una dramática expresión del factor de necrosis tumoral alfa (TNFα) en la epidermis que produce o induce la apoptosis directamente al atraer células citotóxicas, efectoras o ambas.

La incidencia promedio de la NTE se estima en 0.5 a 1.4 casos por millón al año. No existen factores étnicos relacionados y existe predominio del sexo femenino (relación hombre: mujer, 1.6:2).⁶

La mortalidad depende de la severidad del cuadro y de la calidad del tratamiento médico y fluctúa entre el 5 y 50%. Las complicaciones que llevan a la muerte del paciente son con mayor frecuencia septicemia, hemorragia gastrointestinal, neumonía y desequilibrio hidroelectrolítico que lleva a la insuficiencia renal.^{1,6}

La recuperación es lenta y la curación puede requerir de tres a seis semanas o más, dependiendo de la extensión y severidad de las lesiones y la presencia de complicaciones. La curación se presenta con gran tendencia a formar cicatrices, algunas de ellas retráctiles, predominantemente en sitios mucosos.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Mujer de 41 años de edad que inició su padecimiento actual siete días previos a su ingreso, con tos productiva hialina de leve a moderada, odinofagia, dolor torácico ocasional y fiebre de hasta 39°C sin predominio de horario, sin dificultad respiratoria, diagnosticándose infección de vías respiratorias altas que se manejó con antimicrobiano y antipirético no especificados sin obtener respuesta a los mismos.

Dos días después inició con dolor tipo ardoroso en labios, paladar y carrillos, acompañado de astenia, adinamia, artralgias, mialgias y cefalea.

Al día siguiente, súbitamente presentó edema y erupción cutánea, de predominio facial, que tendía a formar lesiones maculares purpúricas y planas, con centro negruzco, de forma irregular y con bordes más pálidos, hipersensibles y con signo de Nikolsky positivo. Dichas lesiones se extendieron rápidamente a toda la superficie corporal, confluyendo entre sí (Figura 1), respetando únicamente las plantas de los pies. También se documentó edema y eritema en labios, mucosa oral, conjuntiva tarsal, en región vulvar y vagina. Posteriormente, en algunas lesiones maculares, en los labios y en las mucosas se formaron ampollas y bula hemorrágicas, muy friables que se rompían fácilmente tras la fricción, dejando lesiones tipo aftoso, costras hemáticas sobre los labios y



Figura 1. Presencia de eritema purpúrico, vesículas y bula, así como necrólisis epidérmica.

caída de pestañas de ambos ojos, acompañándose de odinofagia y disfagia severas, sillonera, dificultad para inhalar y exhalar por narinas, epifora, fotoftalmia y hematuria macroscópica moderada.

Como antecedente, la paciente tomaba fenitoína sódica y acenocumarol desde hacía dos meses y medio para tratamiento de enfermedad vascular cerebral isquémica sin secuelas del mismo tiempo de evolución.

A la exploración física se encontró paciente con edad aparente similar a la cronológica, alerta, en actitud antiálgica, con facies de dolor, desorientada, cooperadora, deshidratada, febril (39°C). Cara con edema +++, presencia de lesiones cutáneas tipo máculas purpúricas, planas, irregulares, con bordes pálidos, con signo de Nikolsky positivo sobre las cuales yacían bulas y vesículas confluentes, erosiones rojas, costras hemáticas y exfoliación epidérmica, conjuntivas tarsales cubiertas por pseudo-membrana blanquecina con epifora; labios con costras hemáticas y cavidad oral con múltiples úlceras, algunas de ellas sangrantes. Cuello, tronco, abdomen y extremidades cubiertos por las lesiones cutáneas antes descritas, exceptuando regiones plantares, sumando junto con las lesiones faciales 90% de la superficie corporal total y semejando clínicamente quemaduras de segundo grado profundo. Tórax normolíneo, con movimientos ventilatorios restringidos por dolor, sin datos de dificultad respiratoria, estertores gruesos en la totalidad de ambos campos pulmonares, ruidos cardíacos ritmicos, de buena intensidad, aumentados en frecuencia, sin soplos ni agregados. Abdomen blando, depresible, doloroso por las lesiones cutáneas, sin datos de irritación peritoneal, sin masas ni visceromegalias, peristalsis presente, sin compromiso de mucosa anal. Región vulvar y mucosa vaginal cubiertas por máculas, bulas y costras hemáticas. Extremidades cubiertas por lesiones, tono, fuerza y movilidad conservada, sin compromiso neurovascular distal.

Hallazgos de laboratorio: hemoglobina 11.1 g/dL, hematocrito 32.7%, leucocitos 12,000 mm³ (segmentados 49.6%, linfocitos 30.4%, monocitos 19.8%, eosinófilos 0.2%), plaquetas 156,000 mm³, TP 23.9 seg, INR 2.4, glucosa 145 mg/dL, Cr 1.2 mg/dL, BUN 27 mg/dL, Na 132 mEq/L, K 3.2 mEq/L, Cl 98 mEq/L, Ca 7.4 mEq/L, P 0.8 mEq/L, TGO 57 UI/L, TGP 63 UI/L, fosfatasa alcalina 110 UI/L, bilirrubina total 0.5 mg/dL, bilirrubina directa 0.2 mg/dL, DHL 788 UI/L, complemento total 129 mg/dL, C3 53) mg/dL, C4 24 mg/dL, ANA 0.9 UA, ADN doble cadena 18 UA, VSG (Wintrobe) 24 mm/h.



Figura 2. Aspecto de la paciente 12 días después de haber iniciado hidroterapia en tina de Hubbard.

Se tomó biopsia de la base de las bulas, donde se observaron queratinocitos necróticos a lo largo de la unión dermoepidérmica y necrosis epidérmica confluyente. La preparación de Tzanck reveló eosinófilos y células basales con citoplasma hipernuclear; el análisis de líquido de las bulas resultó negativo para antígenos y la inmunofluorescencia no reveló existencia de anticuerpos, lo que en conjunto dio el diagnóstico definitivo de NTE. La telerradiografía de tórax evidenció infiltrado intersticial en ambas bases pulmonares.

El tratamiento fue con base en aislamiento inverso, antibioticoterapia con vancomicina 7 g cada 12 horas; imipenem 1 g cada ocho horas; hidroterapia con remolino en tina de Hubbard diariamente (agua a temperatura ambiente a 28°C) (Figura 2); desbridamiento

dación de tejido necrótico y curaciones, cubriendo la superficie corporal afectada con organdí y gasas bañadas en solución de nitrato de plata al 0.5% y las áreas en proceso de reepitelización con organdí vaso-linado. Se realizaron aseos continuos de los ojos con solución salina y se aplicaron lágrimas artificiales y ungüento con polimixina, neomicina y dexametasona. La cavidad oral fue tratada con colutorios con solución de percarbonato sódico, sulfato de cobre anhidro, bicarbonato de sodio y ácido ascórbico. Se brindó fisioterapia a las extremidades a diario con movilización activa y marcha asistidas y terapia posicional en su habitación.

Fue dada de alta tres semanas posteriores a su ingreso, presentando epitelización de cerca del 90% de la superficie corporal afectada, con alimentación oral reinstalada y el proceso broncopulmonar resuelto.

DISCUSIÓN

Desde que Allan Lyell describió por primera vez cuatro casos de NTE en 1956,⁶ se han presentado avances importantes en su clasificación, diagnóstico, fisiopatología y tratamiento de esta enfermedad. El término "necrólisis" que acuñó para describir la necrosis de la epidermis acompañada de epidermólisis generalizada, formación de bulas, exfoliación o ambas, describía dos entidades distintas entre sí: el síndrome estafilocócico de piel escaldada y lo que se conoce hoy en día como NTE, las cuales difieren una de la otra en cuanto a 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 ofensa de toxinas bacterianas múltiples derivadas del *Staphylococcus aureus*,⁷ mientras que la NTE causa necrosis epidérmica profunda y es ocasionada por toxicidad medicamentosa múltiple.⁸

La NTE es difícil de estudiar y definir por la relación poco clara que algunos autores establecen entre esta enfermedad y el eritema multiforme mayor (EMM),⁹ en cual se asocia frecuentemente a infecciones (por ejemplo, recurrencia de la infección causada por el virus del herpes simple o por el *Mycoplasma pneumoniae*), la diferencia en la apariencia (eritematosas) y distribución (menos acral) de las lesiones bulosas en la NTE y las diferencias en la aparente etiología sugiere que la NTE-SSJ deben separarse del EMM.¹⁰

Los pacientes con NTE difieren de los pacientes quemados en varias maneras. Primero, las lesiones en membranas mucosas frecuentemente preceden a

los hallazgos cutáneos en la NTE, puede existir involucro de los tractos respiratorio, gastrointestinal y genitourinario. Finalmente, a diferencia de las quemaduras, la NTE evoluciona en forma progresiva independientemente del tratamiento administrado.¹¹

Al establecerse el pénfigo paraneoplásico puede evolucionar tan rápidamente como la NTE y el cuadro clínico y dermatológico son indistinguibles inicialmente.¹²

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 NTE se encuentra parcialmente comprendida y un gran número de fármacos pueden precipitarla, los agentes etiológicos más frecuentes son la fenitoína y las sulfonamidas. El riesgo de desencadenar esta enfermedad aumenta cuando la terapia con anticonvulsivos es de reciente inicio (dos o menos meses). Después de este periodo inicial el uso continuo de anticonvulsivas no se asocia con aumento en el riesgo de presentar SSJ/NTE, aunque en el caso de fenobarbital después de ocho semanas de uso no puede descartarse como causante.¹³

Se han reportado varios casos de NTE relacionada con toxicidad medicamentosa en pacientes con otras alteraciones inmunológicas, como lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn.^{14,15} Estas enfermedades autoinmunes probablemente actúan como factores concomitantes que, en conjunto con el medicamento ofensor, facilitan la reactividad inmunológica contra la epidermis.¹⁵ Otras condiciones en las que la NTE se presenta con mucha mayor agresividad, algunas veces con desenlaces devastadores, son la infección por VIH-1 y en pacientes receptores de trasplante de médula ósea.^{16,17}

La NTE es la forma más severa del espectro SSJ-NTE, se caracteriza por exfoliación epidérmica, mucositis y compromiso sistémico que traen consigo altas cifras de morbilidad. Las manifestaciones de la NTE se dividen en: pródromo, fase aguda y recuperación. La fase prodrómica dura de dos a tres días y simula, como en el caso expuesto, un cuadro infeccioso de vías respiratorias altas, acompañado de rinitis, hiporexia y fiebre, la cual se cree es causada por la ofensa causada por las drogas, la liberación de pirógenos de la necrosis epidérmica o ambas, pero nunca secundaria a infección.¹⁰ Las membranas mucosas se afectan en las siguientes 24 a 72 horas, antes de que aparezcan lesiones en la

piel.¹⁸ La fase aguda dura de ocho a 12 días y se presenta con fiebre persistente, lesiones cutáneas de inicio súbito y extensión de las lesiones mucosas. Las lesiones dolorosas inician en cara o tronco superior y son características las máculas eritematosas poco definidas e irregulares, bulas y eritema difuso. Las áreas de piel afectada pueden progresar a bulas flácidas o puede haber desprendimiento epidérmico irregular, a veces abarcando gran parte de la superficie corporal total. La piel cabelluda rara vez se afecta. Aunque no es específico, el signo de Nikolsky positivo es útil en el diagnóstico de la NTE. Este signo se describe como "debilitamiento al contacto entre las capas de piel, aun en sitios entre las lesiones que aparentemente no se encuentran afectados",¹⁹ y se hace evidente al frotar la piel que se aprecia sana, observando la extensión de la lesión bulosa o despellejamiento.

Los labios y orofaringe se encuentran frecuentemente afectados, causando disfagia, aunque esta condición también puede ser secundaria a involucro gastrointestinal, especialmente esofágico. Las secuelas de la afección ocular van de simples cicatrices hasta la formación de simblefaron cicatricial. La afección respiratoria es común y puede incluir erosiones del árbol traqueobronquial y descompensación respiratoria que puede ser secundaria a un aumento de la permeabilidad alveolocapilar, siendo evidente en la telerradiografía de tórax como el infiltrado observado en el caso expuesto, y en algunos pacientes es necesaria la fibrobroncoscopia óptica para corroborar la pérdida difusa de epitelio bronquial que involucra las vías aéreas superiores.²⁰ Las fuentes pulmonares y gastrointestinales para el desarrollo de la sepsis contribuyen al importante aumento en la mortalidad en la NTE, comparada con la misma en quemaduras térmicas, aun con porcentaje similar de superficie corporal afectada en una y otra.²¹

Las consecuencias de la extensa pérdida epidémica incluyen pérdida de fluidos, alteraciones en la termorregulación y del sistema inmunológico, aumento de gasto energético e infección. La severidad de las lesiones predispone al paciente a padecer anormalidades hidroelectrolíticas. Dentro de las afecciones renales encontramos glomerulonefritis, probablemente secundaria a los cambios inmunológicos y necrosis tubular aguda ocasionada por las alteraciones hemodinámicas.

Las erosiones en sitios mucosos urogenitales pueden resultar en lesiones cicatriciales, causando retención urinaria, fimosis en hombres y sinequias

vaginales en mujeres.²¹ La NTE se acompaña de linfopenia secundaria al secuestro de células T-cooperadoras en las áreas de denudación epidérmica.^{22,23} Los linfocitos son principalmente células T CD8+, los cuales han sido reportados como mediadores importantes del daño cutáneo en la NTE; en el fluido de las bulas se pueden encontrar células T citotóxicas activadas por antígeno. El depósito de antígenos y activación del complemento en la epidermis son raros.²⁴ Kelemen y colaboradores proponen una útil fórmula basada en factores pronósticos (edad, porcentaje de superficie corporal afectada y nadir en la cuenta de leucocitos) para predecir la supervivencia de los pacientes, concluyendo que la edad no es significativa de acuerdo a la mortalidad, mientras que un gran porcentaje de superficie corporal afectada, uso de corticoesteroides por más de 48 horas y disminución del recuento leucocitario son factores de mal pronóstico; este último es reflejo de la extensión de la reacción exfoliativa inicial y parece ser un indicador de la severidad del padecimiento que se relaciona de manera independiente con la recuperación de los pacientes, por lo que aquéllos con leucopenia tienen un pronóstico malo,²⁵ sin embargo, se puede presentar leucocitosis leve en los días subsiguientes al inicio de la denudación epidérmica. En el caso de nuestra paciente, según esta fórmula, tenía hasta un 86% de posibilidades de supervivencia, aun cuando presentaba lesiones en el 90% de la superficie corporal.

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

La primera medida terapéutica que debe instalarse es la suspensión de todos los probables medicamentos ofensores; en pacientes con SSJ-NTE 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 y se continúa la terapia cuando ésta ha sobrepasado las ocho semanas, excepto la fenitoína, como se citó anteriormente. El resto de la terapia utilizada en la NTE 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 denudadas, soporte nutricional y control continuo para detectar alguna probable infección.

Deben realizarse lavados a diario para posteriormente colocar apósitos empapados en nitrato de plata, ya que éstos protegen a la dermis contra la infección y la desecación. No se recomienda la utilización rutinaria de antimicrobianos tópicos a base de sulfas, dado que un gran número de pacientes desarrollan la NTE a partir de sulfonamidas.

Los materiales utilizados para cubrir extensas áreas de piel van de las coberturas biosintéticas (Biobrane), injertos de porcino hasta membranas amnióticas, todos con excelentes resultados. Es durante el periodo de reepitelización que el paciente es más susceptible a complicaciones infecciosas y, aunque la colonización de piel es inevitable, la prevención es vital.

Debe evitarse la administración de corticoesteroides ya que aumentan la tasa de morbimortalidad al favorecer la sepsis y comprometen la reepitelización de las lesiones.

La plasmaférésis puede utilizarse como tratamiento adjunto en pacientes con deterioro rápidamente progresivo. Se especula que remueve de la sangre el fármaco, sus metabolitos o los anticuerpos producidos por la reacción; sin embargo, es una medida terapéutica costosa y no pueden eliminarse los riesgos asociados a las terapias de transfusión.

La fisioterapia debe encaminarse a prevenir puntos de presión continua sobre las lesiones para favorecer la reepitelización y a evitar contracturas y atrofia por desuso.

Los colutorios con base en percarbonato sódico tienen la finalidad de disminuir la inflamación y el dolor y favorecer la restauración de la alimentación vía oral de forma temprana.

Todas estas medidas terapéuticas deben implementarse en una unidad de quemados y, de no ser posible, en una unidad de cuidados intensivos ya que el pronóstico de los pacientes con NTE es peor que el de las víctimas de quemaduras, ya que ésta es una enfermedad multisistémica.

CONCLUSIÓN

La NTE difiere de otras enfermedades bulosas en aspectos histológicos, inmunopatológicos, morfológicos, clínicos y en características de severidad, historia natural y patogénesis. El diagnóstico puede requerir de estudios histoinmunológicos complejos de suero y piel, todos ellos necesarios para el establecimiento de un tratamiento adecuado. En el caso de la NTE, los pacientes tienen mejor evolución si se instaura un tratamiento multidisciplinario. La admi-

nistración de corticoesteroides aumenta dramáticamente la morbimortalidad en los enfermos con NTE, 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 que la NTE tiene es mayor del que pudiera presuponerse con base en su incidencia. La adecuada información en cuanto a las severas reacciones que pueden causar ciertos medicamentos debe ser indispensable para la toma de decisiones y criterios para el establecimiento de tratamientos de cualquier índole.

BIBLIOGRAFÍA

1. Avakian R, Flowers FP, Araujo O et al. Toxic epidermal necrolysis: a review. *J Am Acad Dermatol* 1991; 25: 69-79.
2. Roujeau JC. The spectrum of Stevens Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis: a clinical classification. *J Invest Dermatol* 1994; 102: 285-305.
3. Ruiz Maldonado R. Acute disseminated toxic epidermal necrolysis types 1, 2 and 3: study of 60 cases. *J Am Acad Dermatol* 1985; 13: 623-625.
4. Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med* 1994; 331: 1272-1284.
5. Revuz JE, Roujeau JC. Advances in toxic epidermal necrolysis. *Semin Cutan Med Surg* 1996; 15: 258-266.
6. Lyell A. Toxic epidermal necrolysis: an eruption resembling scalding of the skin. *Br J Dermatol* 1956; 68: 355-361.
7. Farrell AM. Staphylococci scalded skin syndrome. *Lancet* 1999; 354-880.
8. Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L et al. Medication use and the risk of Stevens Johnson Syndrome or toxic epidermal necrolysis. *N Engl J Med* 1995; 333: 1600-1607.
9. Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern R et al. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens Johnson Syndrome and eritema multiform. *Arch Dermatol* 1966; 129: 92-96.
10. Becker DS. Toxic epidermal necrolysis. *Lancet* 1998, 351: 1417-1420.
11. Egan Ca, MRCPI, Grant WJ et al. Plasmapheresis as an adjunct treatment in toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 458-461.
12. Anhalt GJ. Paraneoplastic pemphigus. *Adv Dermatol* 1997; 12: 77-96.
13. Rzany B, Correia O, Kelly JP et al. Risk of Stevens Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis during the first weeks of antiepileptic therapy: A case-control study. *Lancet* 1999; 353: 2190-2194.
14. Roujeau JC, Chosidow O, Saiag P et al. Toxic epidermal necrolysis (Lyell's Syndrome). *J Am Acad Dermatol* 1990; 23: 1039-1058.
15. Vélez A, Moreno JC. Second case of ranitidine-related toxic epidermal necrolysis in a patient with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Am Acad Dermatol* 1995; 42: 305.
16. Villada G, Roujeau JC, Cordonnier C et al. Toxic epidermal necrolysis after bone marrow transplantation: study of 9 cases. *J Am Acad Dermatol* 1990; 25: 870-875.

17. Westly ED. Toxic epidermal Necrolysis: clinical findings and pathological factors in 87 patients. *Arch Dermatol* 1984; 120: 721.
18. Rasmussen J. Toxic epidermal necrolysis. *Med Clin North Am* 1980; 64: 901-920.
19. Goodman H, Nikolsky sign. *Arch Dermatol Syphilol* 1953; 68: 334.
20. Lebargy F, Wolkenstein P, Gisselbretcht et al. Pulmonary complications in toxic epidermal necrolysis: a prospective clinical study. *Intensive Care Med* 1997; 23: 1237-1244.
21. Herndon DN. Toxic epidermal necrolysis: a systemic and dermatological disorder best treated with standard treatment protocols in burn intensive care units without the prolonged use of corticosteroids. *J Am Col Surg* 1995; 180: 340-342.
22. Kelemen JJ III, Ciofi WC, McManus WF et al. Burn Center care for patients with toxic epidermal necrolysis. *J Am Col Surg* 1995; 180: 273-278.
23. Villada G, Roujeau JC, Clerici T. The immunopathology of toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol* 1992; 128: 50-53.
24. Correia O, Delgado L, Ramos JP et al. Cutaneous T-cell recruitment in toxic epidermal necrolysis: further evidence of CD8+ lymphocyte involvement. *Arch Dermatol* 1993; 129:446.
25. Westly ED, Wechsler HL. Toxic epidermal necrolysis: granulocytic leukopenia as a prognostic factor. *Arch Dermatol* 1984; 120: 721-726.