

CUERPO EDITORIAL

DIRECTORA

- Dr. Esteban Sanchez Gaitan, Hospital San Vicente de Paúl, Heredia, Costa Rica.

CONSEJO EDITORIAL

- Dr. Cesar Vallejos Pasache, Hospital III Iquitos, Loreto, Perú.
- Dra. Anais López, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú.
- Dra. Ingrid Ballesteros Ordoñez, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.
- Dra. Mariela Burga, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Lima, Perú.
- Dra. Patricia Santos Carlín, Ministerio de Salud (MINSA). Lima, Perú.
- Dr. Raydel Pérez Castillo, Centro Provincial de Medicina Deportiva Las Tunas, Cuba.

COMITÉ CIENTÍFICO

- Dr. Zulema Berrios Fuentes, Ministerio de Salud (MINSA), Lima, Perú.
- Dr. Gerardo Francisco Javier Rivera Silva, Universidad de Monterrey, Nuevo León, México.
- Dr. Gilberto Malpartida Toribio, Hospital de la Solidaridad, Lima, Perú.
- Dra. Marcela Fernández Brenes, Caja costarricense del Seguro Social, Limón, Costa Rica
- Dr. Hans Reyes Garay, Eastern Maine Medical Center, Maine, United States.
- Dr. Steven Acevedo Naranjo, Saint- Luc Hospital, Quebec, Canadá.
- Dr. Luis Osvaldo Farington Reyes, Hospital regional universitario Jose María Cabral y Baez, Republica Dominicana.
- Dra. Caridad María Tamayo Reus, Hospital Pediátrico Sur Antonio María Béquez César de Santiago de Cuba, Cuba.
- Dr. Luis Malpartida Toribio, Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión, Callao, Perú.
- Dra. Allison Viviana Segura Cotrino, Médico Jurídico en Prestadora de Salud, Colombia.
- Mg. Luis Eduardo Traviezo Valles, Universidad Centroccidental “Lisandro Alvarado” (UCLA), Barquisimeto, Venezuela.
- Dr. Pablo Paúl Ulloa Ochoa, Instituto Oncológico Nacional “Dr. Juan Tanca Marengo”, Guayaquil, Ecuador.

EQUÍPO TÉCNICO

- Msc. Meylin Yamile Fernández Reyes, Universidad de Valencia, España.
- Lic. Margarita Ampudia Matos, Hospital de Emergencias Grau, Lima, Perú.
- Ing. Jorge Malpartida Toribio, Telefónica del Perú, Lima, Perú.
- Srita. Maricielo Ampudia Gutiérrez, George Mason University, Virginia, Estados Unidos.

EDITORIAL ESCULAPIO

50 metros norte de UCIMED,
Sabana Sur, San José-Costa Rica
Teléfono: 8668002
E-mail: revistamedicasinergia@gmail.com



ENTIDAD EDITORA

SOMEA
SOCIEDAD DE MEDICOS DE AMERICA
Frente de la parada de buses Guácimo, Limón. Costa Rica
Teléfono: 8668002
Sociedaddemedicosdeamerica@hotmail.com
<https://somea.businesscatalyst.com/informacion.html>



Síndrome de Stevens-Johnson y Necrólisis Epidérmica Tóxica, un reto diagnóstico y terapéutico

Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis, a diagnostic and therapeutic challenge



¹Dra. Juliana Salazar Mayorga

Investigadora independiente, San José, Costa Rica

ID <https://orcid.org/0000-0002-9312-9027>

²Dra. Andrina Valverde Jiménez

Investigadora independiente, San José, Costa Rica

ID <https://orcid.org/0000-0003-1363-5104>

³Dra. Ana Catalina Agüero Sánchez

Investigadora independiente, San José, Costa Rica

ID <https://orcid.org/0000-0001-9931-4875>

RECIBIDO

18/11/2019

CORREGIDO

29/11/2019

ACEPTADO

9/12/2019

RESUMEN

El Síndrome de Stevens-Johnson y la Necrólisis Epidérmica Tóxica son enfermedades mucocutáneas severas con una alta morbi-mortalidad que forman parte de un espectro de gravedad y se distinguen entre sí por la extensión de piel afectada. Los medicamentos son el principal factor desencadenante dentro de las primeras semanas de tratamiento. Los agentes comúnmente implicados pueden variar de acuerdo con la población y sus diferencias genéticas. Los mecanismos fisiopatológicos implicados no están del todo esclarecidos, sin embargo se ha demostrado la participación de la granulisina, la vía de señalización del Fas y citocinas inflamatorias. Los pacientes con el síndrome de Stevens-Johnson o con Necrólisis Epidérmica Tóxica tienen alto riesgo de desarrollar infecciones bacterianas que podrían conllevar a sepsis y otras complicaciones. El diagnóstico requiere una correlación clínico-histopatológica y su manejo se basa principalmente en la suspensión del agente causal y la terapia de soporte temprana agresiva. Existe evidencia que sugiere beneficios con el uso de diversas terapias sistémicas inmunomoduladoras, sin embargo se requiere la evaluación de estudios prospectivos adicionales.

¹ Médico general, graduada de la Universidad de Costa Rica (UCR). cod. [MED15842](#). julianasm93@gmail.com

² Médico general, graduada de la Universidad de Costa Rica (UCR). cod. [MED15847](#). andrinavalverde@gmail.com

³ Médico general, graduada de la Universidad de Costa Rica (UCR). cod. [MED16027](#). anacatas12@gmail.com

PALABRAS CLAVE: síndrome stevens-johnson; necrosis; necrólisis epidérmica tóxica; reacción adversa y efectos colaterales relacionados con medicamentos; apoptosis, queratinocitos

ABSTRACT

Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis are severe mucocutaneous diseases with high morbidity and mortality. They are part of a spectrum of severe adverse cutaneous drug reactions, differing only by their extent of skin detachment. Medications are the main trigger usually at the beginning of treatment. The agents commonly involved may vary according to the population and their genetic differences. The pathophysiological mechanisms involved are not fully clarified, however the participation of granulisin, the Fas signaling pathway and inflammatory cytokines has been demonstrated. Patients with Stevens-Johnson Syndrome or Toxic Epidermal Necrolysis are at high risk of developing bacterial infections that could lead to sepsis and other complications. The diagnosis requires a clinical-histopathological correlation and its management is mainly based on the suspension of the causative agent and the early aggressive supportive care. There is evidence that suggests the benefits of immunomodulatory systemic therapies, but further evaluation in prospective studies is required.

KEYWORDS: stevens-johnson syndrome; necrosis; toxic epidermal necrolysis; drug related side effects and adverse reactions; apoptosis; keratinocytes

INTRODUCCIÓN

Las reacciones cutáneas adversas por drogas son muy frecuentes. Afectan del 2 al 3% de los pacientes hospitalizados y representan una causa muy frecuente de mortalidad. El Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET) o Síndrome de Lyell son reacciones severas, mediadas por células citotóxicas, que provocan extensa necrosis y desprendimiento de la epidermis y complicaciones mucocutáneas asociadas en ~90% de los casos (1).

El SSJ fue descrito por primera vez por los pediatras Albert Stevens y Frank Johnson en 1922. Posteriormente en

1956, el dermatólogo escocés Alan Lyell describe los primeros casos de necrólisis epidérmica tóxica.

El SSJ y la NET se diferencian a lo largo de un espectro de gravedad según el porcentaje de superficie corporal involucrada (<10 % en el SSJ, 10% a 30% en la superposición SSJ/NET y 30% en la NET) (1).

La incidencia es de 1 a 6 casos por millón por año en habitantes en Europa y Estados Unidos, siendo más frecuente el SSJ que la NET en una relación de 3:1 (2). Es más frecuente en el rango de edades de 1-10 años y en ≥80 años. Además, el riesgo se duplica en

población negra y asiática en comparación con pacientes caucásicos. En un estudio epidemiológico reciente se determinó una asociación estadísticamente significativa entre SSJ/NET y depresión preexistente, lupus eritematoso, neumonía reciente y enfermedad renal crónica (2). Otras condiciones predisponentes incluyen el VIH (que confiere 100 veces más riesgo), neoplasias (principalmente hematológicas), radioterapia, enfermedad vascular del colágeno, luz ultravioleta, consumo de cocaína y estados de inmunosupresión como el trasplante de médula ósea (1).

La media de mortalidad en Estados Unidos analizada en una muestra nacional de pacientes hospitalizados entre 2009-2012 corresponde al 4,8% para SSJ, 19.4% para SSJ/NET y 14.8% para NET (3).

El objetivo de la siguiente revisión es integrar información científica actualizada sobre la etiología, patogénesis, diagnóstico y manejo del síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidémica tóxica, dos entidades mucocutáneas severas que implican un gran reto diagnóstico y terapéutico para el médico tratante.

MÉTODO

Para la elaboración de la siguiente revisión, se utilizó como principal herramienta la búsqueda en Pub med y Google scholar, con las palabras clave: "síndrome de Stevens-Johnson" y "necrólisis epidémica tóxica", utilizando como filtro para la búsqueda, el rango de fecha de publicación a partir del 2014.

De dichas fuentes fueron relevantes para el objetivo de la revisión, aquellos artículos que incluyeran información actualizada sobre la etiología, patogénesis, diagnóstico y manejo integral de estas patologías. Se tomó en cuenta el uso de bibliografía tanto en inglés como en español.

ETIOLOGÍA

Los medicamentos son el principal factor desencadenante, y se desarrolla principalmente en las primeras 8 semanas de tratamiento. El período de exposición típico antes del inicio de la reacción es usualmente de 4 días a 4 semanas (1).

Los agentes más comúnmente implicados son: Alopurinol, Carbamazepina, Lamotrigina, AINES Oxicam, Fenobarbital, Fenitoína, Sulfametoxazol, Sulfasalazina y algunos agentes antineoplásicos (4).

La infección es la segunda causa precipitante más común. Los principales gérmenes involucrados son: Mycoplasma pneumoniae, Citomegalovirus, Herpes virus y virus de Hepatitis A (4).

Se ha demostrado recientemente que las diferencias genéticas entre diferentes poblaciones étnicas pueden implicar diversos riesgos para el SSJ/NET inducido por medicamentos. Por ejemplo, se han identificado fuertes asociaciones entre medicamentos y alelos HLA específicos en poblaciones asiáticas como el HLA-B*15:02 y HLA-B*58:01 que están fuertemente asociados con SSJ/NET inducido por Carbamazepina y Alopurinol respectivamente (5,6).

Recientemente se realizó un estudio epidemiológico de causalidad sobre SSJ/NET en poblaciones asiáticas, en el que se identificaron la Oxcarbazepina, la Sulfasalazina, los inhibidores de la COX-II, el Ranelato de estroncio y las quinolonas como nuevas causas potenciales de SSJ/NET en estas poblaciones (7).

PATOGÉNESIS

En los últimos 30 años se ha estudiado ampliamente el espectro de estas dos entidades, sin embargo, los mecanismos fisiopatológicos que inducen las lesiones cutáneas en el SSJ y la NET no están del todo esclarecidos.

Se han propuesto dos teorías como mecanismo de acción. La primera consiste en la vía de señalización FAS-FASL (Fas ligando), que produce la activación de la caspasa 8, lo que induce la apoptosis de los queratinocitos (1).

La segunda teoría, de mayor aceptación, sostiene que existe una asociación importante entre el complejo mayor de histocompatibilidad clase I (HLA-I) y la predisposición de los pacientes a desarrollar una reacción de hipersensibilidad que depende de la presentación de un antígeno a receptores específicos de células T (TCR) en las células T CD8+ citotóxicas (8).

Tanto las células T CD8+ como las células NK, producen apoptosis de los queratinocitos mediante la liberación de gránulos que contienen moléculas citotóxicas como: perforina, granzimas y granulisina; esta última, se ha descrito recientemente como la principal causante de la muerte epidérmica. Además, se ha demostrado que los

niveles de granulisina dentro del contenido de las ampollas en NET, correlaciona directamente con la severidad de la enfermedad. Por otro lado, la IL-15 promueve el desarrollo, la expansión, el mantenimiento y la supervivencia de las células T CD8+ y las células NK. También estimula la activación de estas, lo que resulta en un aumento de la citotoxicidad y la producción de citoquinas y quimioquinas (8).

Múltiples vías de señalización están implicadas en este mecanismo, entre ellas la vía JAK/STAT, el PI3K/AKT y la vía mTOR (8).

Se requiere de más estudios para determinar con exactitud si la neutralización de la IL-15 reduce la estimulación celular inducida por fármacos en pacientes con SSJ y NET.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

1. PRÓDROMO

Los pacientes se presentan inicialmente con fiebre >39°C, síntomas similares a influenza que preceden de 1 a 3 días a la aparición de lesiones mucocutáneas. Algunos síntomas como fotofobia, prurito o ardor conjuntival, disfagia, malestar general, mialgias y artralgias son muy frecuentes (1).

2. LESIONES CUTÁNEAS

Las lesiones suelen iniciar como máculas eritematosas, coalescentes y mal definidas con centros purpúricos. También se pueden presentar con eritema difuso.

Las lesiones comienzan en la cara y el tórax antes de extenderse a otras áreas y se distribuyen de forma simétrica.

El cuero cabelludo usualmente se respeta, al igual que las palmas y las plantas de los pies. Las lesiones se caracterizan por ser pruriginosas, no dolorosas y evanescentes a la digitopresión. Posteriormente se desarrollan lesiones papulares y, a medida que progresá la enfermedad, se forman ampollas flácidas que adquieren un color grisáceo.

El signo de Nikolsky y el signo de Asboe-Hansen pueden estar presentes (1,8).

3. LESIONES MUCOSAS

- **Oral:** se pueden presentar erosiones hemorrágicas dolorosas cubiertas con una membrana de color blanco. La estomatitis y la mucositis pueden dificultar la ingesta oral lo que conlleva a desnutrición y deshidratación. La mucosa faríngea se ve afectada en prácticamente todos los pacientes, y con menor frecuencia se puede observar compromiso traqueal, bronquial y esofágico (8).
- **Ocular:** ocurre en el 85% de los pacientes. La manifestación más frecuente es la conjuntivitis severa con descarga purulenta que se acompaña de dolor y fotofobia. Otras manifestaciones menos frecuentes son: ulceración corneal, uveítis anterior y panoftalmitis. Al menos el 50% de los pacientes presentan secuelas como dolor ocular, xeroftalmia y sinequias entre los párpados y las conjuntivas (1).
- **Urogenital:** se presenta en el 40-60% de los casos. La mayoría de los pacientes desarrollan uretritis que conlleva a retención urinaria.

En las mujeres se presenta vaginitis erosiva y ulcerativa, bulae vulvares, sinequias vaginales que pueden conducir a secuelas anatómicas a largo plazo como adherencias y estenosis, retención urinaria, cistitis recurrente o hematocolpos (1,8).

COMPLICACIONES

Las secuelas dermatológicas son las complicaciones más comunes a largo plazo, que van del 23% al 100%. Entre estas se han descrito la despigmentación postinflamatoria, la cicatrización hipertrófica y queloide, el síndrome de nevus melanocíticos eruptivos, trastornos ungueales como onicomadesis y distrofia o anonquia cicatrizal, también se han reportado casos de eflujo telógeno, alopecia areata e hiperhidrosis. Las secuelas oculares crónicas son las más incapacitantes a largo plazo y ocurren en 20% a 75% de los sobrevivientes. Múltiples procesos intervienen en el desarrollo de estas secuelas que conllevan a erosiones corneales recurrentes, ulceraciones, neovascularización, cicatrización estromal, conjuntivalización de la superficie corneal y pérdida visual progresiva (9).

Los pacientes con SSJ/NET tienen alto riesgo de desarrollar infecciones bacterianas que podrían conllevar a sepsis y shock séptico usualmente por *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas Aeruginosa* (1).

También son frecuentes las complicaciones pulmonares como bronquiolitis obliterante o neumonitis difusa intersticial que pueden progresar a un síndrome de distrés respiratorio agudo (9).



Se pueden presentar complicaciones gastrointestinales como diarrea, melena, perforación intestinal o intususcepción secundarias a la necrosis epitelial del esófago, intestino delgado o colon (1).

Se ha demostrado además, que a largo plazo los pacientes sobrevivientes de SSJ/NET presentan complicaciones psicológicas tratables y una importante disminución en su calidad de vida. Por lo que es recomendable ofrecer apoyo psicológico durante la hospitalización, antes del alta y durante todo el seguimiento y utilizar herramientas de detección como el GHQ-12 (General Health Questionnaire-12) el cual demostró ser un instrumento rápido y válido en el abordaje de estos pacientes (10).

DIAGNÓSTICO

La identificación del agente causal puede ser sencilla en los casos en que esté implicado un solo fármaco, pero se dificulta en pacientes que han sido expuestos a múltiples drogas.

El algoritmo de ALDEN (ALgorithm of Drug causality in Epidermal Necrolysis), permite no sólo encontrar el medicamento causal, sino también conocer los fármacos que podrían ser prescritos nuevamente al paciente de una manera segura (11).

La biopsia de piel para su análisis histopatológico e inmunofluorescencia directa es útil para confirmar el diagnóstico y excluir otras condiciones que puedan simular SSJ / NET. Ésta se puede obtener mediante biopsia por punch (> 4 mm) o biopsia por raspado (8).

Debe realizarse hemograma con diferencial el cual se puede presentar

con o sin eosinofilia o anemia, en la bioquímica puede presentarse una hipoproteinemia, aumento de transaminasas e hipercolesterolemia (12).

La toma de hemocultivos y radiografía de tórax, pueden ser de utilidad en caso de que se sospeche de infecciones asociadas.

En algunos estudios se han evaluado el ligando Fas soluble, el ligando CD40 soluble, la granulisina, la IL15 y HMGB1 (8), sin embargo, estos son costosos y de difícil acceso en nuestro medio y se necesitan más estudios para determinar su utilidad en el diagnóstico.

HISTOPATOLOGÍA

La histopatología de una biopsia de piel es necesaria para apoyar la evaluación clínica y excluir otras dermatosis ampollosas. Histológicamente, hay un daño epidérmico variable, que va desde la apoptosis de células individuales hasta la necrosis epidérmica. Los cambios epidérmicos están asociados con la degeneración vacuolar de células basales y la formación de vesículas o ampollas subepidérmicas.

Estructuras anexas, como las glándulas sudoríparas y los folículos pilosos están ocasionalmente afectados. Dentro de la dermis, hay a menudo solo un infiltrado leve, predominantemente perivascular de linfocitos e histiocitos, con un pequeño número de eosinófilos presente en algunos casos (11).

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

El principal diagnóstico diferencial es el eritema multiforme mayor (EMM), cuya

presentación clínica puede simular un SSJ en su fase incipiente.

Si bien, se llegó a considerar como sinónimos el SSJ y el EMM, actualmente se considera que se trata de dos enfermedades clínica y etiológicamente diferentes. El EMM es causado principalmente por el virus herpes simple (VHS) y el Mycoplasma y su pronóstico es mejor que el del SSJ. En la histopatología se presenta una necrosis de menor extensión en el EMM, sin embargo, resulta difícil lograr distinguirlos sin la inmunohistoquímica (13).

Se debe tomar en consideración dentro del diagnóstico diferencial otras patologías como la pustulosis aguda generalizada (AGEP), el síndrome de piel escaldada, el pénfigo paraneoplásico, la enfermedad del injerto contra el huésped aguda, las ampollas del coma, por quemaduras, entre otras (8).

MANEJO

Lo más importante en el manejo, es la discontinuación del agente causal tan pronto como sea posible debido a que la suspensión retardada se asocia con un incremento en la mortalidad.

1. TERAPIA DE SOPORTE

El abordaje primario consiste en un tratamiento de soporte basado en la resucitación con fluidos, el apoyo nutricional, el manejo del dolor y de la temperatura y de las infecciones asociadas.

La reposición de fluidos es primordial para prevenir la hipoperfusión a órganos blanco y el shock. Se calcula la

reposición utilizando la Fórmula de Pakland (1).

Se requiere iniciar un régimen nutricional temprano para minimizar las pérdidas protéicas y facilitar la curación. Se prefiere el uso de nutrición enteral con sonda nasogástrica para reducir el riesgo de ulceras pépticas y traslocación bacteriana.

Se recomienda un aporte de 20-25 kcal/kg en la fase temprana y de 25-30 kcal/kg en la fase de recuperación (8).

2. LESIONES CUTÁNEAS

Existen diferentes enfoques para el manejo de las lesiones cutáneas, no existe evidencia suficiente de que un alguno sea superior.

En el enfoque conservador, se deja epidermis desprendida *in situ* para que actúe como un apósito biológico para la dermis subyacente. En los casos en que las ampollas son prominentes, el líquido se debe ser aspirado, permitiendo que el techo de la ampolla se asiente sobre dermis subyacente (8).

La aplicación frecuente de emolientes piel es útil durante la fase aguda para soportar la función de barrera, reducir la pérdida de agua transcutánea y fomentar la reepitelización.

También se recomiendan curaciones frecuentes con clorhexidina y agua estéril y aplicaciones de agentes antimicrobianos tópicos y apósitos de plata.

El enfoque quirúrgico implica el desbridamiento de la epidermis desprendida para eliminar el material potencialmente infectado seguido del cierre fisiológico de las heridas mediante apósitos biosintéticos. La terapia antimicrobiana debe utilizarse solamente si existen datos clínicos de infección (8).

3. TERAPIA ADYUVANTE

Entre las diferentes terapias sistémicas inmunomoduladoras, los glucocorticosteroides y la ciclosporina son las más prometedoras en el tratamiento de SSJ/NET. Sin embargo, aún existen algunas controversias y se requiere de más estudios que validen esta conclusión (14).

Uno de los esquemas más empleados es la dexametasona, la cual ha demostrado disminuir la mortalidad cuando se aplican modalidades de tratamiento como la administración temprana o la terapia en pulsos (14). La recomendación general es prescribirlos al principio a dosis altas durante periodos cortos, para disminuir la posibilidad de infección y el retraso en la cicatrización (1).

Otras medidas terapéuticas que se han utilizado son la ciclofosfamida y la plasmaféresis. La ciclofosfamida ha mostrado resultados favorables administrada a 100-300 mg/día.

La plasmaféresis se ha utilizado en pacientes que no han presentado mejoría con el tratamiento de soporte y el esteroideo, ofreciendo resultados favorables en poco tiempo (1). La inmunoglobulina intravenosa (IVIG) se ha utilizado sola o junto con esteroides sistémicos en el tratamiento de SSJ/NET. Esta se utiliza bajo la hipótesis de la interrupción de la interacción del ligando Fas con su receptor para impedir la apoptosis de los queratinocitos.

En un estudio de Aihara et al. se evaluó la eficacia de IVIG en dosis de 2 g/kg (400 mg/kg por día durante 5 días consecutivos) en pacientes japoneses con SSJ/NET que no respondieron satisfactoriamente al tratamiento con corticosteroides sistémicos solos. Y se

demostró un efecto beneficioso cuando se administran en una etapa temprana en combinación con corticosteroides (15).

La ciclosporina (CsA) es una opción terapéutica a la que se le ha atribuido un efecto beneficioso sobre la mortalidad, debido a su efecto sobre la granulisina.

En un estudio reciente se analizó el uso de la ciclosporina en pacientes con NET utilizando tres enfoques metodológicos: un experimento natural comparando dos unidades hospitalarias de quemados en España, un análisis de mortalidad observada vs. esperada y un metanálisis. Los resultados de estos tres enfoques sugieren constantemente que el uso de CsA en pacientes con NET se asocia con una reducción importante en la mortalidad por todas las causas durante la hospitalización, en comparación con otros tratamientos (en particular, en comparación con IVIG) (reducción del riesgo de alrededor del 90%), y también en comparación con la mortalidad predicha por SCORTEN (reducción de alrededor del 60%) (16).

Otra opción terapéutica con la que se ha reportado la remisión de la enfermedad y la reepitelización temprana es la N-acetilcisteína (NAC) dadas sus propiedades antioxidativas y su capacidad de inhibir al TNF- α y a la interleucina 1 β (1).

PRONÓSTICO

Entre los factores que se han correlacionado con un peor pronóstico se encuentran: la edad avanzada, alteraciones hematológicas como trombocitopenia, neutropenia y linfopenia, además de la elevación de la creatinina sérica.

Actualmente existe una escala de severidad para la NET denominada Severity-of-illness Score for Toxic Epidermal Necrolysis (SCORTEN) en la que se evalúan siete parámetros con la finalidad de predecir la mortalidad del paciente.

Los factores que incluye son: edad ≥ 40 años, frecuencia cardíaca ≥ 120 lpm, historia de cáncer o enfermedades hematológicas malignas, afección $> 10\%$ de superficie corporal, urea sérica > 10 mmol/l, bicarbonato sérico < 20 mmol/l, glucosa sérica > 252 mg/dl (14 mmol/l); se asigna un punto por cada valor positivo (8).

Esta escala puede ser útil para discutir el pronóstico con los familiares o el personal médico o para tomar la decisión de trasladar al paciente a un centro especializado (score ≥ 2), sin embargo, puede algunas veces sobreestimar el riesgo de mortalidad (1).

CONCLUSIONES

El síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidémica tóxica constituyen dos entidades severas con alta morbilidad.

Lo más importante en su abordaje es lograr identificar con prontitud el agente causal. Si bien, la mayoría de las veces corresponde a una reacción inducida por drogas, los agentes comúnmente implicados varían epidemiológicamente y cada vez se han encontrado más asociaciones genéticas principalmente en poblaciones asiáticas.

Ambas se presentan inicialmente con manifestaciones dermatológicas y mucocutáneas inespecíficas que posteriormente pueden acarrear

secuelas importantes que afectan la calidad de vida.

La patogénesis precisa por la cual los fármacos y las infecciones causan estos síntomas permanece incierta, aunque cada vez se aceptan más las teorías sobre el papel de la granulisina que correlaciona directamente con la severidad de la enfermedad y la asociación de la IL-15 y el desenlace de estos pacientes la cual representa un potencial blanco en el desarrollo de nuevas terapias.

El diagnóstico requiere la correlación clínica con la biopsia de piel para su análisis histopatológico e inmunofluorescencia directa para la confirmación y para poder excluir otros diagnósticos diferenciales.

El tratamiento de soporte agresivo ha evidenciado mejorar los resultados, así como la implementación de terapias inmunomoduladoras como el uso de glucocorticoides y ciclosporina que han demostrado ser las más prometedoras en la reducción de mortalidad, no obstante, se carece de evidencia clara y concluyente para la implementación de estas medidas.

Estas entidades representan un reto diagnóstico y terapéutico para el médico tratante por lo que es indispensable tenerlas presentes en el diagnóstico diferencial para su abordaje precoz y considerar la derivación a una unidad de quemados o UCI.

El abordaje debe ser multidisciplinario, y se sugiere la valoración temprana por oftalmología y psicología para prevenir secuelas comunes y el deterioro progresivo de la calidad de vida.

Algunas escalas de severidad como el SCORTEN pueden ser útiles para discutir el pronóstico con los familiares o

en la toma de decisiones clínicas, sin embargo, algunas veces pueden sobreestimar el riesgo de mortalidad.

Los pacientes sobrevivientes y sus familiares deben ser educados para evitar el consumo de medicamentos desencadenantes y sus análogos.

REFERENCIAS

1. Martínez S, Gómez M, Ocampo J. Actualidades en farmacodermias severas: síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET). *Gac Med Mex.* 2015;151:777-87. https://www.anmm.org.mx/GMM/2015/n6/GMM_151_2015_6_777-787.pdf
2. Frey N, Jossi J, Bodmer M, Bircher A, Jick SS, Meier CR, Spoendlin J. The Epidemiology of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in the UK. *Journal of Investigative Dermatology.* 2017 06;137(6):1240-1247. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2017.01.031>
3. Hsu DY, Brieva J, Silverberg NB, Silverberg JI. Morbidity and Mortality of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in United States Adults. *Journal of Investigative Dermatology.* 2016 07;136(7):1387-1397. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2016.03.023>
4. White KD, Abe R, Ardern-Jones M, Beachkofsky T, Bouchard C, Carleton B, Chodosh J, Cibotti R, Davis R, Denny JC, Dodiuk-Gad RP, Ergen EN, Goldman JL, Holmes JH, Hung S, Lacouture ME, Lehloenya RJ, Mallal S, Manolio TA, Micheletti RG, Mitchell CM, Mockenhaupt M, Ostrov DA, Pavlos R, Pirmohamed M, Pope E, Redwood A, Rosenbach M, Rosenblum MD, Roujeau J, Saavedra AP, Saeed HN, Struewing JP, Sueki H, Sukasem C, Sung C, Trubiano JA, Weintraub J, Wheatley LM, Williams KB, Worley B, Chung W, Shear NH, Phillips EJ. SJS/TEN 2017: Building Multidisciplinary Networks to Drive Science and Translation. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice.* 2018 01;6(1):38-69. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.11.023>
5. Nguyen, D. V. et al. HLA-B*1502 and carbamazepine-induced severe cutaneous adverse drug reactions in Vietnamese. *Asia Pacific Allergy* 2015;5: 68-77. <http://dx.doi.org/10.5415/apallergy.2015.5.2.68>
6. Wang Q, Sun S, Xie M, et al. Association between the HLA-B alleles and carbamazepine-induced SJS/TEN: A meta-analysis. *Epilepsy Res* 2017; 135:19. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2017.05.015>
7. Wang Y, Chen C, Tassaneeyakul W, Saito Y, Aihara M, Choong SE, Lee HY, Chang MM, Roa FD, Wu C, Zhang J, Nakkam N, Konyoung P, Okamoto-Uchida Y, Cheung CM, Huang J, Ji C, Cheng B, Hui RC, Chu C, Chen Y, Wu C, Hsu C, Chiu T, Huang Y, Lu C, Yang C, Lin Y, Chi M, Ho H, Lin J, Yang C, Chang Y, Su S, Wang CW, Fan W, Hung S, Chung W, . The Medication Risk of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in Asians: The Major Drug Causality and Comparison With the US FDA Label. *Clinical Pharmacology & Therapeutics.* 2018 08 09;105(1):112-120. <https://doi.org/10.1002/cpt.1071>
8. Stern RS, Divito SJ. Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: Associations, Outcomes, and Pathobiology—Thirty Years of Progress but Still Much to Be Done. *Journal of Investigative Dermatology.* 2017 05;137(5):1004-1008. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2017.01.003>
9. Lee H, Walsh S, Creamer D. Long-term complications of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis (SJS/TEN): the spectrum of chronic problems in patients who survive an episode of SJS/TEN necessitates multidisciplinary follow-up. *British Journal of Dermatology.* 2017 09 22;177(4):924-935. <https://doi.org/10.1111/bjd.15360>
10. Dodiuk-Gad RP, Olteanu C, Feinstein A, et al. Major psychological complications and decreased healthrelated quality of life among survivors of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol* 2016; 175:422. <https://doi.org/10.1111/bjd.14799>
11. Creamer D, Walsh S, Dziewulski P, Exton L, Lee H, Dart J, Setterfield J, Bunker C, Ardern-Jones M,



- Watson K, Wong G, Philippidou M, Vercueil A, Martin R, Williams G, Shah M, Brown D, Williams P, Mohd Mustapa M, Smith C. UK guidelines for the management of Stevens–Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in adults 2016. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*. 2016 06;69(6):e119-e153. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2016.01.034>
12. Barrantes R, Espinoza K. Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica. [Internet] LXXI [Consultado 22 Jul 2019]; (610) 305 -308- , 2014. Disponible en: <https://www.medicgraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=51283>
13. Cho Y, Lin J, Chen Y, Chang C, Hsiao C, Chung W, Chu C. Generalized bullous fixed drug eruption is distinct from Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis by immunohistopathological features. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2014 03;70(3):539-548. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.11.015>
14. Zimmermann S, Sekula P, Venhoff M, Motschall E, Knaus J, Schumacher M, Mockenhaupt M. Systemic Immunomodulating Therapies for Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *JAMA Dermatology*. 2017 06 01;153(6):514. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2016.5668>
15. Aihara M, Kano Y, Fujita H et al. Efficacy of additional i.v. immunoglobulin to steroid therapy in Stevens-Johnson síndrome and toxic epidermal necrolysis. *J Dermatol* 2015; 42:768–77. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.12925>
16. González-Herrada C, Rodríguez-Martín S, Cachafeiro L, Lerma V, González O, Lorente JA, Rodríguez-Miguel A, González-Ramos J, Roustan G, Ramírez E, Bellón T, de Abajo FJ, Bellón T, Cabañas R, Cachafeiro L, García de Lorenzo A, González-Ramos J, Hernández O, Herranz P, Ramírez E, Bravo ER, Alonso Y, Aramburu JA, Cámera N, González O, González-Herrada C, Laosa O, Lorente JA, Moscoso A, Payares C, Roustan G, de Abajo FJ, Quesada A, Lerma V, Rodríguez-Martín S. Cyclosporine Use in Epidermal Necrolysis Is Associated with an Important Mortality Reduction: Evidence from Three Different Approaches. *Journal of Investigative Dermatology*. 2017 Oct;137(10):2092-2100. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2017.05.022>