

Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica

Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis

Claudia Andrea Hernández¹, Rodrigo Restrepo², Milton Mejía³

1. Residente Dermatología, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.

2. Dermatopatólogo y Docente Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.

3. Dermatólogo. Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.

Resumen

El síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica son toxicodermias graves que forman parte de un mismo espectro de enfermedad y que, pese a su baja frecuencia, se asocian con una gran morbilidad. Aunque su fisiopatología, clasificación y manejo son controvertidos, se sabe que la apoptosis masiva de queratinocitos por diferentes vías se encuentra implicada. No deben confundirse con el eritema multiforme y hasta el momento no se ha demostrado la seguridad y eficacia de los tratamientos, excepto de las medidas de soporte que son el pilar del manejo.

A continuación se presenta una revisión de la literatura sobre el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica.

PALABRAS CLAVE: síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, tratamiento.

Summary

Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis are severe skin drug reactions that form part of the same entity. Despite its low frequency, they are associated with high morbidity and mortality rates. Although their physiopathology, classification and management are controversial, it is known that massive apoptosis of keratinocytes plays a role through different pathways. It should not be confused with erythema multiforme and there is not enough evidence to support the effectiveness of any treatment except support measures that are the mainstay of treatment. We present a literature revision of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis.

KEY WORDS: Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, treatment

Introducción

El síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica son toxicodermias graves que forman parte de un mismo espectro de enfermedad. Ambas entidades se deben a la apoptosis masiva de queratinocitos, generalmente inducida por medicamentos, y se diferencian según el porcentaje de superficie corporal comprometida.¹

Existen controversias en cuanto a su clasificación, fisiopatología y manejo. Pese a su baja frecuencia, producen una morbilidad importante y son unas de las enfermedades más catastróficas en dermatología.¹

Historia

Durante muchos años el eritema multiforme se incluyó dentro del mismo espectro de enfermedad pero, en la actualidad, es claro que corresponde a una entidad completamente diferente.²

El síndrome de Stevens-Johnson fue descrito en 1922 por médicos estadounidenses que reportaron el caso de dos niños con fiebre, conjuntivitis, estomatitis y exantema generalizado asociado a máculas purpúricas con centro necrótico.³

Posteriormente, en 1950, Bernard Thomas propuso

clasificar el eritema multiforme en menor y mayor, y seis años más tarde, el dermatólogo escocés Alan Lyell reportó una serie de casos con una reacción mucocutánea de progresión rápida, consistente en eritema, ampollas y necrosis extensa de la piel, que llamó necrólisis epidérmica tóxica o síndrome de Lyell. El término necrólisis resulta de la combinación de "epidermólisis" con la principal característica histopatológica que es la "necrosis", y el término "tóxico" se utilizó ya que se creyó que se debía a la presencia de una toxina.⁴

Epidemiología

El síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica son reacciones idiosincrásicas, infrecuentes, que afectan pacientes de cualquier edad y raza, que consuman medicamentos. El síndrome de Stevens-Johnson tiene una incidencia anual de 1,2 a 6 casos por 1 millón y la necrólisis epidérmica tóxica, de 0,4 a 1,2 casos por 1 millón. La segunda predomina en mujeres con una relación de 1,5:1. La mortalidad depende principalmente del área de superficie corporal comprometida y de la edad de los pacientes, y se calcula que es de 5% para el síndrome de Stevens-Johnson y de 25 a 50% para la necrólisis epidérmica tóxica.⁵

Se consideran factores de riesgo para el desarrollo del síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica: el presentar acetilación lenta, la inmunosupresión, los tumores cerebrales tratados con fenitoína y radioterapia simultáneamente, al igual que la enfermedad injerto contra huésped o la infección con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). Los individuos con VIH tienen un riesgo de desarrollar estas toxicodermias 1.000 veces mayor en comparación con la población general.^{1,6}

Etiología

Se han identificado más de 220 medicamentos asociados con el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica. Los más frecuentes son:

- Anticonvulsivos aromáticos (carbamacepina, fenitoína, fenobarbital y lamotrigina) que presentan reacciones cruzadas entre sí.
- Diferentes grupos de antibióticos para los cuales no existe riesgo de reacciones cruzadas, excepto con diferentes tipos de beta-lactámicos.
- Las sulfas, con las cuales no existe riesgo de reacción cruzada con otros medicamentos derivados de ellas, como los hipoglucemiantes de tipo sulfonilurea, la furosemida y los inhibidores de la ciclooxygenasa 2 (COX-2).
- Los antiinflamatorios no esteroideos de tipo oxicam, como el meloxicam y el piroxicam (**TABLA 1**).^{7,8}

Anticonvulsivos aromáticos	35,1%
Antibióticos: sulfas, beta-lactámicos, cefalosporinas, ciprofloxacina, doxiciclina, eritromicina, vancomicina	33,3%
Antiinflamatorios no esteroideos: oxicam	24, 6%

TABLA 1. Medicamentos más frecuentemente asociados a síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica

El riesgo de padecer el síndrome de Stevens-Johnson o la necrólisis epidérmica tóxica es mayor durante la primera semana de tratamiento para la mayoría de medicamentos y, durante los dos primeros meses, para los anticonvulsivos. Ocurre con mayor frecuencia por medicamentos de vida media larga, la cual es de 95 horas para el fenobarbital, de 50 horas para el piroxicam y de 30 horas para la carbamazepina, entre otros.⁹

En el estudio multinacional de farmacovigilancia de Mockenhaupt *et al.*, se demostró una fuerte asociación con el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica para nuevos medicamentos, como nevirapina (RR>22) y lamotrigina (RR>14), y una menor asociación para sertralina (RR=11; 2,7-46), pantoprazol (RR=18; 3,9-85) y tramadol (RR=20; 4,4-93). Se demostró, además, que no existía relación con los beta-bloqueadores, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), los antagonistas del calcio, las tiacidas, la furosemida, el ibuprofeno, los hipoglucemiantes de tipo sulfonilureas y la insulina. Igualmente, se confirmó que el ácido valproico no es un medicamento de alto riesgo. Por otra parte, debido a variaciones geográficas en cuanto su uso, no se pudo aclarar la relación con el ácido acetilsalicílico, el acetaminofén, el tramadol, la nimesulida ni los esteroides.¹⁰

Respecto a los anticonvulsivos, más de 90% de los casos se presenta durante los dos primeros meses de tratamiento y no hay relación estadísticamente significativa para el ácido valproico. El riesgo para nuevos usuarios de anticonvulsivos es de 1 a 10 por cada 10.000 y la incidencia anual es de 1 por cada 10.000 usuarios.^{11,12}

Otras causas raramente reportadas de síndrome de Stevens-Johnson y de necrólisis epidérmica tóxica, son las infecciones por *Mycoplasma* spp. (principalmente, en niños), los productos de medicina natural, la pseudoefedrina, las vacunas y algunos químicos.^{1,13}

En cuanto a la genética, se cree que puede existir alguna predisposición. Los casos familiares se han asociado con el halotipo HLA-B*1213 y en pacientes orientales se ha asociado la presencia del halotipo HLA-B*5801 con mayor riesgo de síndrome de Stevens-Johnson y necró-

lisis epidérmica tóxica por el alopurinol. Por otro lado, Chung *et al.* demostraron la asociación de HLA-B*1502 y el síndrome de Stevens-Johnson por la carbamazepina.^{14,15}

Patogenia

Se desconoce la secuencia de eventos que llevan a desarrollar el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica. Se han asociado con una alteración de la capacidad para degradar productos intermedios tóxicos de los medicamentos, que inducen una apoptosis masiva de queratinocitos en pacientes con un sistema regulador defectuoso de la apoptosis.¹⁶

Las apoptosis de los queratinocitos se produce mediante ligandos y receptores de muerte miembros de la familia del factor de necrosis tumoral (factor de necrosis tumoral, FAS (CD95) y el ligando de apoptosis relacionado con el factor de necrosis tumoral), o mediante de granzimas. Ambos sistemas tienen una vía común de señalización, que es la de las caspasas.¹⁶

Normalmente, los queratinocitos tienen una expresión débil del ligando FAS (Fas-L) y lo localizan en el espacio intracelular previniendo la unión del ligando con el receptor. Bajo condiciones patológicas, el receptor se expresa en la superficie de los queratinocitos, favoreciendo la unión con el ligando y la activación de la apoptosis. Esta unión se puede bloquear selectivamente con anticuerpos monoclonales de tipo inmunoglobulina G (IgG).^{17,18}

A parte de los queratinocitos, los leucocitos pueden jugar un papel importante en la patogenia. Luego de la exposición a los medicamentos, se cree que los leucocitos pueden expresar y producir mayores cantidades de Fas-L, perpetuando la apoptosis. Además, se activa una respuesta inmunitaria con expansión de clones de linfocitos T CD8+ citotóxicos y liberación de citocinas, principalmente, interferón gamma que favorece la expresión de Fas-L por los queratinocitos.¹⁶

Clasificación clínica

Con base en la morfología de las lesiones y en el porcentaje de área corporal comprometida² se clasifican en:

- **Síndrome de Stevens-Johnson.** Compromete menos del 10% de la superficie corporal con máculas eritematosas o de color púrpura o lesiones en diana atípicas no palpables.
- **Superposición de síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.** Compromete de 10 a 30% de la superficie corporal con máculas diseminadas de color púrpura, o lesiones en diana atípicas planas.
- **Necrólisis epidérmica tóxica con máculas de color púrpura de bordes mal definidos (spots).** Consiste en un desprendimiento epidérmico de más de 30%

de la superficie corporal, asociado con máculas de color púrpura, diseminadas, de bordes mal definidos o lesiones en diana atípicas planas (**FIGURA 1**).

- **Necrólisis epidérmica tóxica sin máculas de color púrpura de bordes mal definidos (spots).** Consiste en ampollas y grandes láminas de desprendimiento epidérmico de más de 10% de la superficie corporal, no estar precedidos por máculas de color púrpura o lesiones en diana atípicas. Generalmente, compromete el tronco, con eritema y ampollas confluentes.

Clínica

La fase prodromática se presenta en dos de cada tres pacientes y puede durar hasta dos semanas. Se caracteriza por síntomas inespecíficos, como fiebre y malestar general, y síntomas respiratorios o gastrointestinales.¹⁹

Posteriormente, se desarrolla una erupción morbiforme de inicio súbito y simétrico que, clásicamente, se localiza en el tronco y luego se disemina al cuello, la cara y la parte proximal de las extremidades, generalmente respetando las áreas distales (acral) y el cuero cabelludo.²⁰

Se observan máculas de color púrpura de bordes mal definidos (*spots*) sobre piel eritematosa o lesiones en diana atípicas, dolorosas, consistentes en máculas de bordes mal definidos de formas irregulares con centro de color púrpura, ampolloso (**FIGURA 2**) o necrótico y eritema perilesional.²¹ Las lesiones deben diferenciarse de las dianas típicas del eritema multiforme, las cuales se caracterizan por presentar tres anillos concéntricos y pueden ser papulares.²⁰

El cuadro clínico evoluciona rápidamente (en 24 horas en uno de cada siete pacientes, pero en la mayoría en un período de dos semanas) a ampollas flácidas y aparece el signo característico de Nikolsky, consistente en



FIGURA 1. Paciente con necrólisis epidérmica tóxica, compromiso de más de 30% de la superficie corporal.



FIGURA 2. Ampollas sobre piel eritematosa en un paciente con síndrome de Stevens-Johnson

el desprendimiento de amplias zonas epidérmicas con el trauma mínimo que dejan erosiones exudativas dolorosas (figura 3).²² Otro signo importante es el signo de Nikolski indirecto (Nikolsky II o de Asboe-Hansen), que consiste en que las ampollas se extienden lateralmente al ejercer presión leve con el pulgar a medida que más epidermis necrótica se desplaza lateralmente.²⁰

Más de 90 % de los pacientes presenta lesiones en la mucosa bucal (con disminución de la ingestión de alimentos, desnutrición y deshidratación), la ocular (queratitis, fotofobia, erosiones corneales y sinequias) y la genital (vulvovaginitis, vaginitis, disuria y retención urinaria), con erosiones, ampollas y úlceras dolorosas. El compromiso de las mucosas puede ocurrir aun en ausencia de lesiones cutáneas serias y en 40% de los casos se comprometen las tres mucosas.²³

Se presentan signos y síntomas respiratorios, como disnea, taquipnea, epistaxis, hipoxemia con cambios radiológicos, y en el sistema gastrointestinal, dolor abdominal y diarrea de alto débito, secundarios al compromiso de estos epitelios.^{1,24}

Los pacientes se consideran críticamente enfermos y presentan múltiples complicaciones secundarias a la pérdida masiva de líquidos en forma transepitelial (hasta tres a cuatro litros diarios en adultos con compromiso de 50% de la superficie corporal), con alteraciones electrolíticas, renales y metabólicas secundarias, así como infecciones bacterianas de la piel, con un alto riesgo de sepsis y falla orgánica multisistémica.²⁵

El proceso de reepitelización se inicia en tres semanas

y tarda hasta dos meses en áreas de presión o en pliegues macerados, así como en las mucosas.²³

Se presentan secuelas hasta en 35 % de los pacientes con necrólisis epidérmica tóxica y un poco menos en pacientes con el síndrome de Stevens-Johnson, tales como cambios pigmentarios, cicatrización aberrante, anonquía, alopecia cicatrizal, lengua geográfica, estenosis vaginal, anal, uretral y esofágica, sinequias oculares, úlceras corneales y fotofobia, entre otras.^{26,27}

Diagnóstico

El diagnóstico se hace por las manifestaciones clínicas. En casos dudosos se confirma con un estudio histopatológico, en el que se observa en forma temprana necrosis individual de los queratinocitos (células intensamente eosinófilas) en la epidermis y, en la dermis, escaso infiltrado mononuclear (**FIGURA 4A**) y, tardíamente, cambios bien establecidos con necrosis extensa confluyente de toda la epidermis (**FIGURA 4B**). Además, se observan ampollas subepidérmicas y un infiltrado inflamatorio que, dependiendo de su extensión, se podría relacionar con la mortalidad.^{28,29} Según Quinn *et al.*, si el infiltrado es leve, moderado o grave, se asocia con una mortalidad de 27 %, 53% o 71%, respectivamente.²⁹

Los exámenes de laboratorio son inespecíficos. Algunos hallazgos son: aumento de la velocidad de sedimentación globular, aumento moderado de las enzimas hepáticas, elevación del nitrógeno ureico, microalbuminuria, disminución de las proteínas séricas totales, alteraciones en el



FIGURA 3. Paciente con necrólisis epidérmica tóxica con signo de Nikolsky

equilibrio de líquidos y electrolitos, linfopenia a expensas de los linfocitos T CD4+, eosinofilia y neutropenia, lo cual se considera un factor de mal pronóstico.³⁰

Entre los diagnósticos diferenciales deben considerarse otras enfermedades ampollosas, como el eritema multiforme ampolloso, la dermatosis lineal por IgA, el pénfigo paraneoplásico, el penfigoide ampolloso, el síndrome estafilocócico de piel escaldada, y otras, como la enfermedad aguda injerto contra huésped, la pustulosis aguda exantemática generalizada y la enfermedad de Kawasaki.¹

Pronóstico

La mortalidad es de 5 % para el síndrome de Stevens-Johnson y de 25 % a 50 % para la necrólisis epidérmica tóxica, y la principal causa son las infecciones cutáneas secundarias por *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*, principalmente. El pronóstico es peor que en los pacientes quemados, debido al compromiso visceral.²²

Existen varios puntajes para evaluar la mortalidad de los pacientes gravemente enfermos en las unidades de cuidados intensivos y de los pacientes quemados, pero no son reproducibles en casos de necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson. En el año 2000,

Basutji-Garin *et al.* desarrollaron el SCORTEN (*Severity-of-Illness Score for Toxic Epidermal Necrolysis*), un método matemático sencillo para predecir el desenlace del síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica, el cual consta de siete parámetros clínico-biológicos con igual valor (1 punto) (**TABLA 2**).³¹

Se ha demostrado que el SCORTEN aumenta durante la hospitalización y es máximo en el día 3. Es útil para predecir desenlaces objetivamente y se debe aplicar durante los primeros cinco días para evaluar también los desenlaces de los tratamientos.³¹

Vaishampayan *et al.* demostraron que al aplicar el SCORTEN en días alternos se predice mejor la mortalidad y, además, que los principales factores de pronóstico son el área de superficie corporal comprometida y la edad de los pacientes, y sugieren considerar otros factores que no se encuentran en el SCORTEN, como tuberculosis, diabetes mellitus preexistente, enfermedades cardíacas y otras enfermedades crónicas graves.³²

PARÁMETRO CLÍNICO-BIOLÓGICO	PUNTAJE INDIVIDUAL
Edad>40 años	1
Neoplasia maligna	1
Taquicardia>120 por minuto	1
Área>10%	1
BUN>40 mg/dl	1
Glucemia>250 mg/dl	1
Bicarbonato<20 mEq/L	1
SCORTEN	
(SUMA DE PUNTAJES INDIVIDUALES)	
0-1	3,2
2	12,1
3	35,8
4	58,3
>5	90

TABLA 2. Puntaje para medir la gravedad de la enfermedad en la necrólisis epidérmica tóxica (SCORTEN)

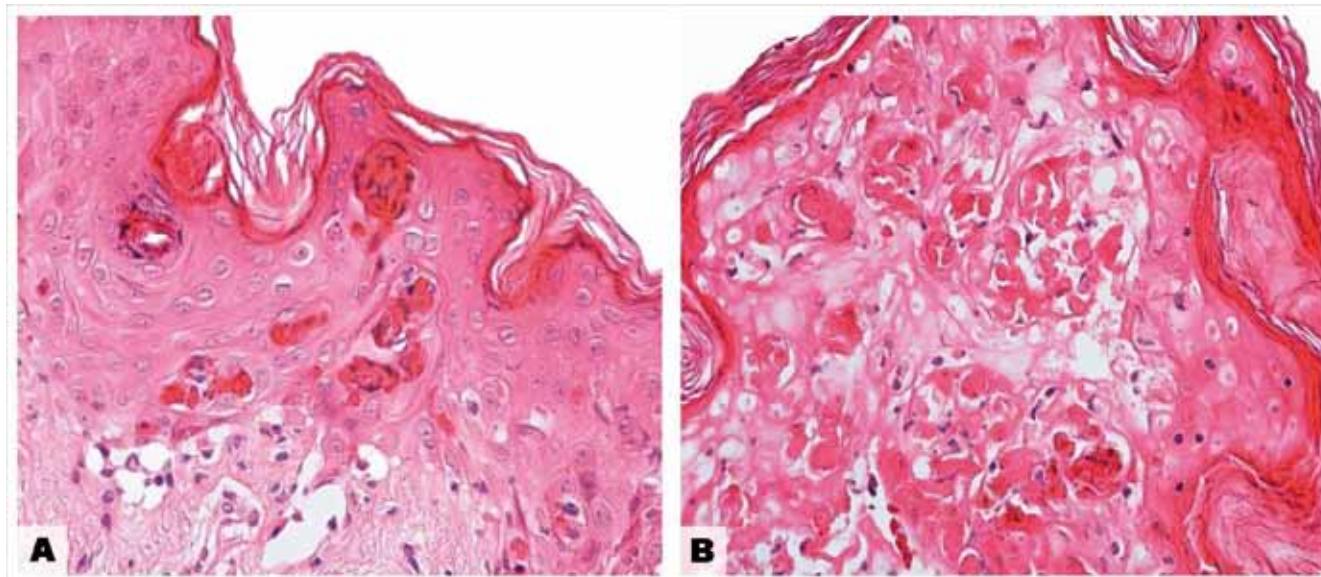


FIGURA 4. A) Se observan queratinocitos necróticos a diferentes niveles y en forma aislada en la epidermis. B) Los queratinocitos necróticos se agrupan y ocupan todo el espesor de la epidermis. Hematoxilina y eosina, 20X.

El pronóstico también se relaciona con la velocidad con que el medicamento implicado se suspende. La suspensión rápida disminuye el riesgo de muerte en 30% por día. El suspender los medicamentos de vida media corta el día en que aparecen las ampollas y las erosiones cutáneas, disminuye el riesgo de muerte a 5%, en comparación con 26% si no se suspenden ese día.²²

Tratamiento

No existe suficiente información para ninguno de los tratamientos. Todos los autores están de acuerdo con que el pilar del tratamiento son las medidas de soporte seguidas de tratamientos coadyuvantes.³³

Medidas generales

Son el aspecto más importante del tratamiento. En algunos estudios se ha intentado demostrar que la mortalidad se puede controlar sólo con estas medidas y llegar a ser nula.³³⁻³⁸ Éstas consisten en:

- Hospitalizar a los pacientes en unidades de cuidados especializados (cuidados intensivos o unidades de quemados) en forma oportuna, para garantizar un manejo interdisciplinario y así impactar la mortalidad y disminuir el riesgo de infecciones.
- Establecer un aislamiento por contacto, para evitar infecciones.
- Procurar un ambiente cálido en las habitaciones, para evitar la hipotermia.

- Idealmente, usar colchones fluidificados de baja presión y sábanas antiadherentes que eviten un mayor compromiso de la piel.
- Suspender los medicamentos sospechosos e innecesarios, especialmente los esteroides si el paciente los venía utilizando.
- Valoración diaria por oftalmología para evitar el desarrollo de sinequias oculares y otras complicaciones oftalmológicas; diariamente se deben lubricar los ojos y liberar las adherencias.
- Al menos, tres veces a la semana, deben practicarse exámenes de laboratorio, como hemograma, pruebas de función hepática y gases arteriales, y radiológicos, como radiografía de tórax.
- Algunos autores recomiendan controlar la flora rectal, faríngea y nasal dos veces por semana, y otros aconsejan hacer cultivos seriados de piel, hemocultivos, urocultivos y cultivos de cánulas venosas.
- Controlar los líquidos y electrolitos, estableciendo un acceso venoso –idealmente, periférico– y en un área de piel no comprometida, para garantizar una diuresis de 0,5 a 1 ml/kg diarios; si no hay superficie cutánea sana disponible, se debe insertar un catéter venoso central.
- Brindar analgesia y hacer terapia física precoz, para evitar contracturas.
- Proveer soporte nutricional, preferiblemente por vía entérica, ya que los pacientes presentan mayores necesidades metabólicas, pero son incapaces de comer debido al dolor de las lesiones en la mucosa oral.

- Hacer control estricto de la glucemia aunque los pacientes no sean diabéticos, ya que la mayoría presenta hiperglucemía secundaria al estrés fisiológico que sufre; además, se ha demostrado que la insulina tiene un efecto antiapoptótico sobre múltiples células, incluyendo los queratinocitos.
- En cuanto a los cuidados de la piel, se deben evitar los vendajes adhesivos; se deben usar vendajes con gasas con vaselina e impregnadas de antibióticos tópicos cada tres a ocho horas, evitando la aplicación de sulfadiazina de plata, ya que contiene sulfas y podría empeorar el cuadro; la clorhexidina al 0,1% puede usarse para hacer constantemente enjuagues bucales y para la higiene del resto del cuerpo; en las áreas maceradas, se aconseja la aplicación tópica de nitrato de plata al 0,5 %.¹⁹
- Existe controversia sobre el desbridamiento de la piel, muchos autores lo recomiendan debido a que el tejido necrótico es un caldo de cultivo para las infecciones y, también, para acelerar el proceso de reepitelización.
- No se recomiendan los antibióticos profilácticos, porque aumentan la mortalidad y la resistencia bacteriana, y se reservan para casos de sepsis.
- En muchos centros se utilizan sustitutos temporales de la piel a base filamentos de nailon con colágeno porcino de tipo I, recubiertos de silicona porosa, que tienen como ventajas su efecto analgésico, mejorar el proceso de cicatrización, y evitar el desarrollo de infecciones y el uso de vendajes.

Tratamiento adyuvante

Esteroides. Su uso es controvertido y en pocos reportes se ha demostrado algún beneficio. No se recomiendan, ya que se asocian con aumento de las infecciones, enfermedad ácido-péptica, más días de hospitalización y mayor mortalidad.³⁴ Varios autores han demostrado que el uso de esteroides puede ser efectivo durante la fase eritrodérmica inicial, usándolos por pocos días y a dosis altas, 1,5 mg/kg diarios de dexametasona por vía intravenosa durante tres días, o 160 a 240 mg diarios de metilprednisolona, para disminuir el proceso inflamatorio.^{39,40}

Immunoglobulina intravenosa. Su mecanismo de acción consiste en competir por los receptores de la vía del Fas, evitando la activación de la apoptosis. Su uso también es controvertido debido a que la del Fas no es la única vía de apoptosis activada en los pacientes con síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidémica tóxica. Considerando la seriedad de esta última enfermedad y la baja toxicidad de la inmunoglobulina (Ig) intravenosa, en comparación con los esteroides y otros tratamientos, podría aplicarse en ciertos casos.⁴¹ Prins *et al.* evaluaron

los efectos de la IgG intravenosa a dosis altas en 48 pacientes con necrólisis epidémica tóxica y encontraron que su administración temprana es segura, bien tolerada y efectiva para mejorar la supervivencia. Recomiendan usarla en una dosis total de 3 g/kg en tres días consecutivos (1 g/kg diario).⁴²

En niños, no se encontró beneficio con la IgG intravenosa en casos de superposición de síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidémica tóxica, secundaria a medicamentos de vida media larga, ya que se observaron recaídas luego de suspenderla; por lo tanto, su uso no está completamente aprobado en niños.⁴³ En un estudio se encontró que, en comparación con el tratamiento de soporte, tanto la IgG intravenosa como los esteroides no modifican la mortalidad.⁴⁴

Ciclosporina. Es un potente inmunosupresor con múltiples y potenciales beneficios en el tratamiento del síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidémica tóxica, ya que bloquea la activación y la proliferación de las células T e inhibe las vías de la apoptosis. Existen pocos casos reportados de pacientes con síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidémica tóxica manejados con ciclosporina, con tasas de mortalidad de 0%, pero con complicaciones sépticas.⁴⁵

Plasmaféresis. No hay estudios concluyentes, pero en manos expertas puede ser un método eficaz y seguro para remover anticuerpos y metabolitos tóxicos.⁴⁶

Conclusiones

El síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidémica tóxica son toxicodermias raras pero con gran morbilidad. Hasta el momento no se ha demostrado la seguridad y la eficacia de los tratamientos y, por ello, el mejor tratamiento se basa en la suspensión del fármaco implicado y las medidas de soporte.

Se recomienda evitar al máximo los medicamentos de alto riesgo para desarrollar síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidémica tóxica, buscando otras posibilidades terapéuticas.

La historia familiar es muy importante para sospechar el riesgo de estas toxicodermias y los primeros días del tratamiento son los de mayor riesgo. Para evitarlas, se debe procurar vigilar los horarios de administración de los medicamentos y evaluar la necesidad de los mismos.

Hay que recordar, que entre los antibióticos, el mayor riesgo se presenta con las sulfas y que no hay reacciones cruzadas con otros antibióticos ni con otros medicamentos, como sulfonilureas y furosemida, y que el ácido valproico es una alternativa segura entre los anticonvulsivos.

Agradecimientos

A Luz Adriana Vásquez y Ana Milena Toro por las fotografías del artículo.

Referencias

- Pereira FA, Mudgil AV, Rosmarin DM. Toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56:181-200.
- 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;129:92-6.
- Stevens AM, Johnson FC. A new eruptive fever associated with stomatitis and ophthalmia. *Am J Dis Child*. 1922;52:526-32.
- Lyell A. Toxic epidermal necrolysis: An eruption resembling scalding of the skin. *Br J Dermatol*. 1956;68:355-61.
- French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: Our current understanding. *Allergology International*. 2006;55:9-16.
- Whorl S, Loewe R, Pickl WF, Stingl G, Wagner SN. EM-PACT syndrome. *Dtsch Dermatol Ges*. 2005;3:39-43.
- Sharma VK, Sethuraman G, Minz A. Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, and SJS-TEN overlap: A retrospective study of causative drugs and clinical outcome. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2008;74:238-40.
- Mockenhaupt M, Kelly JP, Kaufman D, Stern RS; SCAR Study Group. The risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs: A multinational perspective. *J Rheumatol*. 2003;30:2234-40.
- Mockenhaupt M. Severe drug-induced skin reactions: Clinical pattern, diagnostics and therapy. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2009;7:142-60.
- Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, Naldi L, Halevy S, Bouwes JN, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: Assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR-Study. *J Invest Dermatol*. 2008;128:35-44.
- Mockenhaupt M, Messenheimer J, Tennis P, Schlingmann J. Risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in new users of antiepileptics. *Neurology*. 2005;64:1134-8.
- Rzany B, Correia O, Kelly JP, Naldi L, Auquier A, Stern R. Risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis during first weeks of antiepileptic therapy: A case control study. *Lancet*. 1999;353:2190.
- Ball R, Ball LK, Wise RP, Braun MM, Beeler JA, Salive ME. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis after vaccination: Reports to the vaccine adverse event reporting system. *Pediatr Infect Dis J*. 2001;20:219-23.
- Chung WH, Hung SI, Hsieh MS, Yang LC, Ho HC, Wu JY, et al. Medical genetics: A marker for Stevens-Johnson syndrome. *Nature*. 2004;428:486.
- Yang CW, Hung SI, Juo CG, Lin YP, Fang WH, Lu IH, et al. HLA-B*1502-bound peptides: Implications for carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120:870-7.
- Laguna C, Martín B, Torrijos A, García-Melgares ML, Febrer I. Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica: Experiencia clínica y revisión de la literatura especializada. *Actas Dermosifiliogr*. 2006;97:177-85.
- Viard I, Wehrli P, Bullani R, Schneider P, Holler N, Salomon D, et al. Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. *Science*. 1998;282:490-3.
- Viard-Leveugle I, Bullani RR, Meda P, Micheau O, Limat A, Saurat JH, et al. Intracellular localization of keratinocyte Fas ligand explains lack of cytolytic activity under physiological conditions. *J Biol Chem*. 2003;278:16183-8.
- Parrillo SP. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Current Allergy and Asthma Reports*. 2007;7:243-7.
- Bolognia JL, Jorizzo J, Rapini R. United States of America. Elsevier. *Dermatology*. 2nd edition. Madrid, España: Elsevier; 2008. p. 287-300.
- Léauté-Labrèze C, Lamireau T, Chawki D, Maleville J, Taïeb A. Diagnosis, classification and management of erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome. *Arch Dis Child*. 2000;83:347-52.
- García-Doval I, LeCleach L, Bocquet H, Otero XL, Roujeau JC. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: Does early withdrawal of causative drugs decrease the risk of death? *Arch Dermatol*. 2000;136:323-7.
- Magina S, Lisboa C, Leal V, Palmares J, Mesquita-Guimarães J. Dermatological and ophthalmological sequels in toxic epidermal necrolysis. *Dermatology*. 2003;207:33-6.
- Roujeau JC, Stern RS. Severe cutaneous adverse reactions to drugs. *N Engl J Med*. 1994;331:1272-85.
- Wolkenstein P, Revuz J. Toxic epidermal necrolysis. *Dermatol Clin*. 2000;18:485-95.
- Crosi A, Borges S, Estévez F. Reacciones adversas medicamentosas graves: síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. *Rev Med Uruguay*. 2004;20:172-7.
- Vanfleteren I, VanGysel D, DeBrandt C. Stevens-Johnson syndrome: A diagnostic challenge in the absence of skin lesions. *Ped Dermatol*. 2003;20:152-6.
- Sheridan RL, Liu V, Anupindi S. Case 34-2005: A 10-year-old girl with a bullous skin eruption and acute respiratory failure. *N Engl J Med*. 2005;353:2057-66.
- Quinn AM, Brown K, Bonish BK, Curry J, Gordon KB, Sinacore J, et al. Uncovering histologic criteria with prognostic significance in toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol*. 2005;141:683-7.
- Ringheanu M, Laude TA. Toxic epidermal necrolysis in children: An update. *Clin Pediatr (Phila)*. 2000;39:687-94.
- 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;115:149-53.
- Vaishampayan S, Das A, Verma R. SCORTEN: Does it need modification? *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2008;74:35-7.
- Sheridan RL, Weber JM, Schulz JT, Ryan CM, Low HM, Tompkins RG. Management of severe Toxic Epidermal Necrolysis in children. *J Burn Care Rehabil*. 1999;20:497-500.

34. Schulz JT, Sheridan RL, Ryan CM, MacKool B, Tompkins RG. A 10-year experience with toxic epidermal necrolysis. *J Burn Care Rehabil.* 2000;21:199-204.
35. Fromowitz J, Ramos-Caro F, Flowers F. Practical guidelines for the management of toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Int J Dermatol.* 2007;46:1092-4.
36. Chave TA, Mortimer NJ, Sladden MJ, Hall AP, Hutchinson PE. Toxic epidermal necrolysis: Current evidence, practical management and future directions. *Br J Dermatol.* 2005;153:241-53.
37. Pиррung MK. Management of toxic epidermal necrolysis. *J Intraven Nurs.* 2001; 24:10712.
38. Arevalo JM, Lorente JA. Skin coverage with Biobrane biomaterial for the treatment of patients with toxic epidermal necrolysis. *J Burn Care Rehabil.* 1999;20:406-10.
39. van der Meer JB, Schuttelaar ML, Toth GG, Kardaun SH, Beethuizen G, de Jong MC, et al. Successful dexamethasone pulse therapy in a toxic epidermal necrolysis (TEN) patient featuring recurrent TEN to oxazepam. *Clin Exp Dermatol.* 2001;26:654.
40. Tripathi A, Ditto AM, Grammer LC, Greenberger PA, McGrath KG, Zeiss CR, et al. Corticosteroid therapy in an additional 13 cases of Stevens-Johnson syndrome: A total series of 67 cases. *Allergy Asthma Proc.* 2000;21:101-5.
41. Enk A, European Dermatology Forum Guideline Subcommittee. Guidelines on the use of high-dose intravenous immunoglobulin in dermatology. *Eur J Dermatol.* 2009;19:90-8.
42. Prins C, Kerdel FA, Padilla RS, Hunziker T, Chimenti S, Viard I, et al. Treatment of toxic epidermal necrolysis with high-dose intravenous immunoglobulins: Multicenter retrospective analysis of 48 consecutive cases. *Arch Dermatol.* 2003;139:26-32.
43. Metry D, Jung P, Levy ML. Use of intravenous immunoglobulin in children with SJS and TEN: Seven cases and review of the literature. *Pediatrics.* 2003;112:1430-6.
44. Schneck J, Fagot JP, Sekula P, Sassolas B, Roujeau JC, Mochenaupt M. Effects of treatments on the mortality of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A retrospective study on patients included in the prospective EuroSCAR Study. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58:33-40.
45. Arevalo JM, Lorente JA, González-Herrada C, Jiménez-Reyes J. Treatment of toxic epidermal necrolysis with cyclosporin A. *J Trauma.* 2000;48:473-8.
46. Furubacke A, Berlin G, Anderson C, Sjöberg F. Lack of significant treatment effect of plasma exchange in the treatment of drug-induced toxic epidermal necrolysis? *Intensive Care Med.* 1999;25:1307-10.