



UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA DE MEDICINA

**“SÍNDROME DE STEVEN-JOHNSON Y NECRÓLISIS EPIDÉRMICA
TOXICA: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA ACTUALIZADA”**

Requisito previo para optar por el Título Médico

Modalidad: Artículo Científico

Autora: Falconí Chávez Darío Sebastián

Tutora: Jami Carrera Jeanneth Elizabeth

Ambato – Ecuador

Junio-2023

APROBACIÓN DEL TUTOR

En mi calidad de Tutora del Artículo Científico sobre el tema: “**SÍNDROME DE STEVEN-JOHNSON Y NECRÓLISIS EPIDÉRMICA TOXICA: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA ACTUALIZADA**” desarrollado por Falconí Chávez Darío Sebastián, estudiante de la Carrera de Medicina, considero que reúne los requisitos técnicos, científicos y corresponden a lo establecido en las normas legales para el proceso de graduación de la Institución; por lo mencionado autorizo la presentación de la investigación ante el organismo pertinente, para que sea sometido a la evaluación de docentes calificadores designados por el Honorable Consejo Directivo de la Facultad de Ciencias de la Salud.

Ambato, Junio del 2023

LA TUTORA

Jami Carrera Jeanneth Elizabeth

AUTORÍA DEL TRABAJO DE TITULACIÓN

Los criterios emitidos en el Artículo de Revisión **“SÍNDROME DE STEVEN-JOHNSON Y NECRÓLISIS EPIDÉRMICA TOXICA: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA ACTUALIZADA”**, como también los contenidos, ideas, análisis, conclusiones, son de autoría y exclusiva responsabilidad de la compareciente, los fundamentos de la investigación se han realizado en base a recopilación bibliográfica y antecedentes investigativos

Ambato, Junio del 2023

EL AUTOR

Falconí Chávez Darío Sebastián

CESIÓN DE DERECHOS DE AUTOR

Yo, Jami Carrera Jeanneth Elizabeth con Cedula: 0502875370 en calidad de autora y titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación **“SÍNDROME DE STEVEN-JOHNSON Y NECRÓLISIS EPIDÉRMICA TOXICA: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA ACTUALIZADA”**, Autorizo a la Universidad Técnica de Ambato, para que haga de este Artículo de Revisión o parte de él, un documento disponible con fines netamente académicos para su lectura, consulta y procesos de investigación.

Cedo una licencia gratuita e intransferible, así como los derechos patrimoniales de mi Artículo de Revisión a favor de la Universidad Técnica de Ambato con fines de difusión pública; y se realice su publicación en el repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, siempre y cuando no suponga una ganancia económica y se realice respetando mis derechos de autora, sirviendo como instrumento legal este documento como fe de mi completo consentimiento.

Ambato, Junio 2023

.....

Jami Carrera Jeanneth Elizabeth

C.C: 0502875370

CESIÓN DE DERECHOS DE AUTOR

Yo, Falconí Chávez Darío Sebastián con Cedula: 0604401588 en calidad de autor y titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación **“SÍNDROME DE STEVEN-JOHNSON Y NECRÓLISIS EPIDÉRMICA TOXICA: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA ACTUALIZADA”**, Autorizo a la Universidad Técnica de Ambato, para que haga de este Artículo de Revisión o parte de él, un documento disponible con fines netamente académicos para su lectura, consulta y procesos de investigación.

Cedo una licencia gratuita e intransferible, así como los derechos patrimoniales de mi Artículo de Revisión a favor de la Universidad Técnica de Ambato con fines de difusión pública; y se realice su publicación en el repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, siempre y cuando no suponga una ganancia económica y se realice respetando mis derechos de autor, sirviendo como instrumento legal este documento como fe de mi completo consentimiento.

Ambato, Junio 2023

.....

Falconí Chávez Darío Sebastián

C.C: 0604401588

APROBACIÓN DEL TRIBUNAL EXAMINADOR

Los miembros del Tribunal Examinador, aprueban en el informe del Proyecto de Investigación: **“SÍNDROME DE STEVEN-JOHNSON Y NECRÓLISIS EPIDÉRMICA TOXICA: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA ACTUALIZADA”**, de Falconí Chávez Darío Sebastián, estudiante de la Carrera de Medicina.

Ambato, Junio 2023

Parar su constancia firma

.....
Presidente

.....
1er Vocal

.....
2 do Vocal



Ciencia Latina
Revista Multidisciplinar



Crossref
Content
Registration

latindex

19-09-2022

Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar

ISSN 2707-2207 / ISSN 2707-2215 (en línea)

Asociación Latinoamericana para el Avance de las Ciencias, ALAC

Editorial

Ciudad de México, México

Código postal 06000

CERTIFICADO DE APROBACIÓN PARA PUBLICACIÓN

Por la presente se certifica que el artículo titulado:

Síndrome de Steven-Johnson y necrolisis epidérmica tóxica: revisión bibliográfica actualizada de los autores: **Falconi Chávez Darío Sebastián y Jami Carrera Jeanneth Elizabeth** cumple con los cánones requeridos para su publicación, por la que se aprueba a propuesta y previa evaluación del Comité Científico.

El artículo será publicado en la edición Septiembre-Octubre, 2022, Volumen 6, Número 5. Verificable en nuestra plataforma: <http://ciencialatina.org/>

Dr. Francisco Hernández García,
Editor en Jefe

Para consultas puede contactar directamente al editor de la revista editor@ciencialatina.org
o al correo: postulaciones@ciencialatina.org



DEDICATORIA

El presente trabajo investigativo lo dedicamos principalmente a Dios, por ser el inspirador y darnos fuerza para continuar en este proceso de obtener uno de los anhelos más deseados.

A mis padres, por su amor, trabajo y sacrificio en todos estos años, gracias a ustedes hemos logrado llegar hasta aquí y convertirnos en lo que somos. Ha sido el orgullo y el privilegio de ser su hijo, son los mejores padres.

A mi hermano por estar siempre presente, acompañándome y por el apoyo moral, que me brindo a lo largo de esta etapa de mi vida.

A todas las personas que me han apoyado y han hecho que el trabajo se realice con éxito en especial a aquellos que nos abrieron las puertas y compartieron sus conocimientos.

Darío Falconí

AGRADECIMIENTO

Agradezco a Dios por bendecirnos la vida, por guiarnos a lo largo de nuestra existencia, ser el apoyo y fortaleza en aquellos momentos de dificultad y de debilidad.

Gracias a mis padres: Héctor y Yesenia; por ser los principales promotores de mis sueños, por confiar y creer en mis expectativas, por los consejos, valores y principios que nos han inculcado.

Agradecemos a nuestros docentes de la Escuela de Medicina de la Universidad Técnica de Ambato, por haber compartido sus conocimientos a lo largo de la preparación de mi profesión, de manera especial, a la Doctora Jami Carrera Jeanneth Elizabeth tutora de mi artículo científico quien ha guiado con su paciencia, y su rectitud como docente.

Darío Falconí

SÍNDROME DE STEVEN-JOHNSON Y NECROLISIS EPIDÉRMICA TOXICA: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA ACTUALIZADA

RESUMEN

La necrolisis epidérmica toxica (NET) y el Síndrome de Steven-Johnson (SJS) son trastornos de tipo mucocutaneos vesiculoampollosos agudos con alta tasa de mortalidad, el desenlace de esta patología depende en gran medida de que se identifique el agente causal lo más pronto posible, seguido de los cuidados de apoyo y el adecuado manejo de las heridas en una unidad de quemados .(1)

Estas patologías se manifiestan con una fase prodrómica muy parecida a la influenza con malestar general, fiebre que luego comienza con dolor en membranas cutáneas y mucosas ya sea la ocular, genital u oral, para poder diferenciar estas patologías nos basaremos en el grado de afectación de la piel donde <10% corresponde a SJS, la NET se presenta con afectación >30% mientras que una superposición de SJS/NET va entre un 10-30% de afectación de la piel, en si el diagnostico de esta patologías se basan en la clínica así como una evaluación histopatológica.(2)

A pesar de tener una alta tasa de mortalidad en los últimos años ha disminuido considerablemente, para determinar la gravedad se han empleado puntuaciones como la de SCORTEN que tiene un factor predictivo alto para la evaluación de la gravedad. (2)

En los últimos estudios se ha determinado que el factor desencadenante son ciertos fármacos como las sulfonamias, fármacos antiepilépticos, antiinflamatorios no esteroideos, asi como el riesgo a reacciones de hipersensibilidad se han estado estudiando como posibles desencadenantes.(3)

PALABRAS CLAVES: STEVENS-JOHNSON; NECROLISIS EPIDÉRMICA

"STEVEN-JOHNSON SYNDROME AND TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS: UPDATED BIBLIOGRAPHIC REVIEW"

ABSTRACT

Toxic epidermal necrolysis (TEN) and Steven-Johnson Syndrome (SJS) are acute vesiculobullous mucocutaneous disorders with a high mortality rate. The outcome of this pathology largely depends on identifying the causative agent as soon as possible. Followed by supportive care and proper wound management in a burn unit. (1)

These pathologies manifest with a prodromal phase very similar to influenza with general malaise, fever that then begins with pain in skin and mucous membranes, whether ocular, genital or oral, to be able to differentiate these pathologies we will base ourselves on the degree of affectation of the skin where <10% corresponds to SJS, the NET presents with >30% involvement while an overlap of SJS/NET goes between 10-30% of skin involvement, if the diagnosis of these pathologies is based on the clinic as well as a histopathological evaluation. (2)

Despite having a high mortality rate in recent years, it has decreased considerably, scores such as SCORTEN have been used to determine severity, which has a high predictive factor for assessing severity. (2)

In recent studies it has been determined that the triggering factor is certain drugs such as sulfonamias, antiepileptic drugs, non-steroidal anti-inflammatory drugs, as well as the risk of hypersensitivity reactions have been studied as possible triggers. (3)

KEYWORDS: STEVENS-JOHNSON; EPIDERMAL NECROLYSI

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Stevens Johnson (SJS) y la necrolisis epidérmica tóxica (NET), fue descrita por primera vez por Alan Lyell en 1956, se producen por una reacción de hipersensibilidad de tipo retardado a los fármacos, son enfermedades no convencionales (1.58-2.26% casos por cada 1 millón de personas) y potencialmente mortales alcanzando una tasa de mortalidad entre el 15-25% en adultos y hasta del 7,5% en niños siendo la septicemia una de sus principales causas. Hasta la fecha la poca evidencia que se tiene sugiere que los pacientes que desarrollan estas patologías van a depender del tiempo en el que sea suspendido el agente que está produciendo la enfermedad así como los cuidados adicionales que va a necesitar en una unidad especializada en quemados con un enfoque multidisciplinario.

Los medicamentos son el detonante más común de NET/SJS los fármacos producen más del 50% de casos de síndrome de SSJ y alcanza hasta el 95% de NET y generalmente desencadenará la enfermedad dentro de las 8 semanas tanto en adultos como en niños; sin embargo, el período típico de exposición es de 4 días a 4 semanas. Un historial de uso continuo de un medicamento hace menos probable que desarrolle la patología. Los desencadenantes comunes de medicamentos incluyen antiinflamatorios no esteroideos, alopurinol, anticonvulsivos como lamotrigina, fenitoína y carbamazepina, sulfonamidas antibacterianas y el antirretroviral nevirapina. Otros medicamentos menos fuertemente asociados incluyen antibióticos como doxiciclina, ciprofloxacina y amoxicilina, y existe una sospecha de asociación con otros agentes como pantoprazol, glucocorticoides y terbinafina, Inmunoterapia dirigida y medicamentos contra el cáncer también han sido implicado en casos de NET/SJS, como vemurafenib, ipilimumab, pembrolizumab, nivolumab, talidomida y tamoxifeno.

Se encuentran casos no relacionados con hipersensibilidad a los fármacos detallados anteriormente y estos se atribuyen a infecciones como la causada por *Mycoplasma pneumoniae*, vacunación y procesos inmunológicos como la enfermedad injerta versus huésped

SJS/NET tiene una presentación de tipo mucocutáneo vesículo ampolloso, se presenta en distintas fases, inicialmente con una fase prodrómica que simula a la clínica de la influenza con malestar general, fiebre y dolor de superficies mucocutáneas de región ocular, oral y genital, las primeras lesiones cutáneas se manifiestan como lesiones de forma redondas con bordes indistintos las máculas se diseminan rápidamente y se unen, lo que conlleva la creación de ampollas epidérmicas, necrosis y desprendimiento, estas lesiones suelen dar positivo al signo de Nikolsky que presentan una erosión en la piel al presionar suavemente.

Este trastorno se presenta con mayor gravedad en personas con infección por VIH, aquellas que han recibido un trasplante de médula ósea recientemente y con comorbilidades como lupus eritematoso sistémico y enfermedades reumáticas de evolución crónica.

Esta enfermedad puede presentarse de manera aislada como SJS o NET pero también en superposición de entidades como SJS/NET cuya diferencia radica en el grado de desprendimiento de piel, así en SJS existe una afectación de la piel de menos de 10% y en NET de más de 30 % por lo cual en una afectación entre 10% y 30% se considera a SJS/NET.

Objetivo General

- Describir el síndrome de Steven Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, sus manifestaciones clínicas, así como su tratamiento y manejo adecuado.

Objetivos específicos

- Identificar de forma precoz la causa de necrólisis epidérmica tóxica o de síndrome de Steven-Johnson
- Evaluar la eficacia de un manejo temprano de esta patología y la relación con la aparición de complicaciones graves para el paciente
- Determinar cuál es el tratamiento recomendado para los pacientes en función de las nuevas opciones terapéuticas sistémicas y los cuidados cutáneos locales

METODOLOGÍA

En investigaciones previas no existe mucha información concluyente que nos lleve a la comprensión total del tema descrito por lo que se trató de recopilar información que logre abarcar el tema de forma amplia para poder comprender y establecer un manejo adecuado. Se utilizó el método Prisma para clasificar la información y garantizar la veracidad y transparencia de las revisiones encontradas.

Se incluyen los siguientes artículos

- Concuerdan con los criterios de elegibilidad en base a las palabras clave “Necrolisis epidérmica toxica”, “Síndrome de Stevens Johnson”, además de sus combinaciones.
- Artículos que cumplan el tiempo de cinco años de ser publicados.
- Investigaciones que tengan la metodología deescrita y cumplan criterios de investigación rigurosa y repetible.
- Artículos que tengan información innovadora y relevante para poder conocer esta patología.

Se excluyen los siguientes artículos

- Artículos que no cumplan los criterios de inclusión.
- Investigaciones que no tengan una metodología adecuada que sea repetible y confiable.

- Investigaciones repetidas

Se investigó en los siguientes motores de búsqueda

- Medline
- PubMed
- Scielo
- Scopus
- Cochrane
- Dynamed
- Hinary

Se tomó en cuenta también repositorios universitarios a nivel nacional e internacional.

Las estrategias de búsqueda que se utilizaron en la investigación fueron mediante palabras clave. Se aplicó inicialmente un primer filtro, relacionado con el año de publicación de los artículos, considerando como los más relevantes aquellos más recientes y desde el año 2017. Se utilizaron las palabras clave “Necrolisis epidérmica toxica”, “Síndrome de Stevens Johnson”

RESULTADOS

Todavía se debate el papel de los corticosteroides como monoterapia se realizó un metanálisis de 11 estudios para comparar el uso de corticosteroides versus terapia de apoyo y encontró un efecto del tratamiento positivo, aunque estadísticamente insignificante. (4)

Existen estudios en base a la ciclosporina donde ha mostrado buenos resultados, el estudio es un metaanálisis con 10 estudios donde se informa la tasa de mortalidad estandarizada (SMR) donde se llegó a la conclusión de que reduce la mortalidad aportando beneficio a los pacientes tratados con ciclosporina.(5)

Se realizó estudios de varias terapias y realizó un metanálisis de 67 estudios en los que participaron 2079 pacientes. en pacientes que presentaban una superposición de SJS/NET donde se muestra una mejoría en pacientes que se combinó IGIV y corticoesteroides con una tasa de mortalidad del 0,53%. (6)

Se realizó un estudio observacional prospectivo de 28 pacientes con superposición SJS/NET o NET, 13 de los cuales recibieron plasmaféresis y 15 de los cuales no. De los 13 que recibieron plasmaféresis, 7 también fueron tratados con corticosteroides concomitantes o IgIV. Utilizando una puntuación de la gravedad de la enfermedad que evaluó las lesiones mucosas, las lesiones cutáneas y el estado general general (puntuaciones de 0 a 39), se demostró que los pacientes que recibieron plasmaféresis tenían una puntuación de gravedad de la enfermedad más baja más adelante en el curso de la enfermedad.(4)

Los inhibidores del TNF-Alfa han demostrado eficacia por su efecto inmunosupresor llegando a tener resultados favorables en los pacientes de hasta 86,8%, la tasa de mortalidad en estos pacientes tratados con TNF-Alfa se redujo a 8,3%. (7)

DISCUSIÓN

El síndrome de Steven Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica son patologías de tipo mucocutáneo de carácter raras y son extremadamente mortales en el caso de no ser tratadas a tiempo, se producen por una respuesta del sistema inmunitario en su mayoría inducida por fármacos, produce una muerte de los queratinocitos que produce una denudación de la piel y de las mucosas que deja al paciente sin protección y lo hace susceptible de una sepsis.

La NET y la SJS están determinadas por la cantidad de área afectada en la superficie corporal, en su mayoría es más grave cuando es inducida por fármacos y es más leve cuando es causado por agentes infecciosos. Lo fundamental en el tratamiento siempre será una detección temprana y la suspensión del agente causal seguido de cuidados intensivos en una unidad especializada en quemaduras.

EPIDEMIOLOGIA

Es una patología de aparición rara que se encuentra entre 2-7 casos por millón de personas, es más común la aparición en mujeres que en hombres y puede afectar en cualquier etapa de la vida. Existen determinados grupos de pacientes como aquellos que tienen el virus de la Inmunodeficiencia humana (VIH) así como pacientes con neoplasias malignas especialmente cánceres hematológicos donde poseen un riesgo elevado de presentar NET Y SJS. La tasa de mortalidad es del 50% para NET y del 10% para SJS, esto asociado a comorbilidades y una edad que supera los 70 años sube el porcentaje de complicaciones y mortalidad.(8)

Existen pocos estudios donde se ha investigado acerca del genoma donde menciona que el alelo HLA-B 15:02 donde la población más afectada es la China que usan Carbamazepinas, otro de los alelos HLA-B 58:01 relacionado a poblaciones asiáticas y europeas. (8)

FISIOPATOLOGÍA

Generalmente el desencadenante son los medicamentos y tarda 8 semanas en manifestarse tanto en niños como en adultos, el periodo en el que los pacientes son expuestos es de 4 días a 4 semanas, pero es distinto a los pacientes que tienen un uso continuo de determinado fármaco ya que desarrolla una tolerancia lo que hace que no sea un desencadenante determinado fármaco. Existen fármacos que pueden desencadenar esta reacción como son los antiinflamatorios no esteroideos, alopurinol, anticonvulsivantes como la carbamazepina, lamotrigina, fenitoina, las sulfonamidas y antiretrovirales como la

nevirapina. Algunos medicamentos más convencionales pueden desencadenar esta reacción como son antibióticos como la doxiciclina, ciprofloxacina, amoxicilina, además se sospecha en medicamentos como el pantoprazol, terbinafina y glucocorticoides. En la inmunoterapia dirigida, así como algunos medicamentos contra el cáncer también han sido relacionados en casos de NET y SJS como vemurafenib, ipilimumab, pembrolizumab, nivolumab, talidomida y tamoxifeno. (9)(10)

La infección por *Mycoplasma pneumoniae* es el segundo desencadenante más común del SJS, especialmente en la población pediátrica. Sin embargo, en más de un tercio de los casos, no se encuentra un detonante.(9)

La patogenia de la NET/SJS no se conoce por completo. Se considera una respuesta de hipersensibilidad de tipo IV mediada por células T. Se postula que la reacción es iniciada por una respuesta inmunitaria, en la que se forma un complejo fármaco antigénico/tejido huésped. Después de esto, existen varias teorías sobre los eventos que conducen a la estimulación de las células T, como la teoría del hapteno/prohapteno, la teoría del péptido alterado, la teoría del receptor inmunitario de fármacos y la teoría del repertorio del receptor de células T alterado.(9)

Los estudios que evalúan el inmunofenotipo del líquido de las ampollas lo refuerzan como una reacción citotóxica mediada por células contra los queratinocitos, lo que da como resultado una apoptosis generalizada. La necrosis epidérmica se entiende como el resultado de un efecto acumulativo de riesgos, clonotipos de células T, alelos HLA, estructura del fármaco y metabolismo del fármaco. Los mecanismos propuestos se pueden clasificar en intrínsecos y extrínsecos. Intrínseco se refiere a la producción de metabolitos tóxicos por parte de los queratinocitos, que luego producen especies reactivas de oxígeno y, en última instancia, conducen a la producción de TNF (factor de necrosis tumoral) alfa, lo que causa más daño. La vía extrínseca incluye linfocitos citotóxicos, monocitos, granulinas, perforina, granzima e interacciones Fas/ligando Fas.(9)(11)

En la teoría hapteno/prohapteno, es el metabolito y no el fármaco el que es antigénico. El fármaco se metaboliza para formar un hapteno, que luego estimula el sistema inmunológico. Las proteínas transportadoras luego se unen a los neoantígenos, que se presentan a través de las células presentadoras de antígenos, a las células T. En el modelo de péptido alterado, el fármaco causante se une a un HLA específico, que luego forma un complejo, antes de unirse a otros péptidos. Por lo tanto, se altera la visualización de los receptores de células T y se puede activar una célula T diferente. En la teoría de la interacción farmacológica, el fármaco en sí se une a los receptores de células T, lo que resulta en la activación de células T específicas. Los fármacos que desencadenan la NET/SJS tienen la capacidad de matar directamente a los queratinocitos al unirse al receptor de células T y al MHC de clase I, lo que

finalmente da como resultado una expansión clonal masiva de células T citotóxicas, e indirectamente a través de la dispersión de mediadores solubles tóxicos como la granulicina, un citolítico proteína. La teoría final postulada se relaciona con un repertorio de receptores de células T alterado, donde el fármaco se une a un TCR y, por lo tanto, altera su estructura.(3)

Más recientemente, se cree que la IL-15 desempeña un papel central, expresada por células tanto inmunitarias como no inmunitarias, activa las células NK, las células CD8 +, las células dendríticas y los macrófagos. IL-15 envía señales a través de la vía JAK-STAT y luego tiene efectos aguas abajo en la vía PI3K/AKT/mTOR responsable del efecto mediado por IL-15 en las células NK y CD8 +. Se ha demostrado que las células T citotóxicas se dirigen al fármaco en lugar de sus metabolitos, son específicas del fármaco y están restringidas por HLA de clase I.(3)(11)

MANIFESTACIONES CLÍNICAS.

La sintomatología inicial tanto del NET como del SSJ empiezan con fiebre, prurito ocular, dolor al deglutir siendo estos pródromos antes de que empiecen las manifestaciones cutáneas después de 1 a 3 días.(12)(13)

LESIONES CUTÁNEAS

Estas lesiones generalmente aparecen en el tronco y se van extendiendo hacia el cuello, la cara y la parte proximal de las extremidades superiores, generalmente las partes distales tanto de brazos como de piernas se encuentran sin afectación, pero las palmas y plantas pueden afectarse en un comienzo, estas lesiones pueden llegar a incomodar a los pacientes.(12)

En un comienzo las lesiones cutáneas aparecen como maculas eritematosas de color rojo oscuro o pueden ser purpúricas, el tamaño, así como la forma son irregulares y en varias ocasiones llegan a unirse. (Figura 1)(13)

LESIONES MUCOSAS

Existe un eritema y erosiones en las mucosas tanto oculares, orales y genitales en alrededor de un 90% de los pacientes, el epitelio de la vía respiratoria puede verse afectado en un 25% en pacientes con NET además pueden aparecer lesiones a nivel digestivo, las erosiones de la mucosa llegan a ser muy dolorosas. (13)

Cuando en las lesiones no existe desprendimiento epidérmico espontaneo, debemos buscar el signo de Nikolsky que se realiza mediante una presión mecánica tangencial con un dedo en distintas zonas eritematosas, este signo va a ser positivo en el caso de que exista una separación dermoepidérmica. (13)

En ciertos pacientes las lesiones de tipo macular pueden aparecer con un centro oscuro que asemeja a un aspecto en diana. (14)

Mientras la lesión va progresando de una afección netamente epidérmica a una necrosis, las lesiones maculares de color rojo oscuro van cambiando a un color gris, este proceso puede llegar a demorarse horas o incluso se puede dar en varios días. (15)

Las ampollas que se forman se dan porque la epidermis que se encuentra necrosada se va desprendiendo de la dermis y el líquido viene a ocupar este espacio, estas ampollas ya descritas tienen la característica de ser frágiles y romperse con facilidad. (16)(14)

La piel de estos pacientes toma un color de papel mojado que se puede separar por un traumatismo mínimo donde se evidencia zonas grandes con la dermis abierta que se denomina escaldada (Figura 2). (12)

DIAGNOSTICO

El diagnóstico se realiza tomando en cuenta la evaluación clínica, así como mediante hallazgos histopatológicos de ampollas subepidérmicas con necrosis generalizada y queratinocitos apoptóticos asociados con mínimo infiltrado inflamatorio linfocitario.(17) (15)

El grado de piel afectada se calcula en función del total de todas las ampollas, la piel parcial o completamente desprendida y las áreas desprendibles positivas de Nikolsky.(2)

La extensión de lesiones que se encuentran desprendidas nos permite clasificar a los pacientes por grupos:

- Síndrome de Stevens Johnson: Se considera una lesión <10% de la superficie corporal.
- Síndrome de Stevens Johnson y Necrolisis epidérmica tóxica: Se considera una lesión 10-30% de la superficie corporal.
- Necrolisis epidérmica tóxica: Se considera una lesión >30% de la superficie corporal. (Figura3)

Para calcular el pronóstico del paciente en la necrolisis epidérmica tóxica se utiliza la tabla de clasificación denominada SCORTEN (Tabla 1). (12)

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Para realizar un diagnóstico diferencial lo vamos a realizar frente a diversas patologías que pueden presentar características similares. (Tabla 2) (12)

TRATAMIENTO

El objetivo principal del tratamiento es prevenir las pérdidas insensibles de líquidos, mantener la termorregulación, así como prevenir infecciones secundarias y disminuir las cicatrices que se puedan aparecer.(12)

El cuidado de las heridas dependerá el centro donde se trate al paciente, pero como normas generales vamos a reducir la fricción que se pueda producir en la piel en el momento de cambiar de posiciones al paciente, se debe evitar el cambio de vendajes con frecuencia, así como el contacto con cintas adhesivas, cuando existan ampollas prominentes y dolorosas estas se pueden pinchar con una aguja estéril y extraer suavemente el líquido. (12) (18)

Todo paciente en el que se sospeche un SJS o NET se debe evaluar en ese momento por el servicio de Oftalmología evaluando la inflamación, desprendimiento epitelial de los párpados, conjuntiva y superficie ocular. Si no se detecta afección se recomienda lágrimas artificiales cuatro veces al día, cuando hay una afectación leve a moderada se puede recibir tratamiento con moxifloxacina 0,5% cuatro veces en el día, gotas de ciclosporina al 0,05 % dos veces al día, gotas de dexametasona al 1 % dos veces al día y combinación de tobramicina al 0,3 %/dexametasona al 1 % en ungüento para el margen del párpado cuatro veces al día. (12) (18)(19)

Se recomienda una valoración por ginecología para las mujeres independientemente de sus síntomas debido que se ha encontrado afectación a nivel vaginal. Si existe evidencia de inflamación o erosiones se puede empezar inicialmente con un tratamiento de esteroides intravaginales para reducir la inflamación, así como una terapia de dilatación vaginal para prevenir adherencias. (4)

El cuidado de las heridas de estos pacientes debe ser con mucho cuidado en unidades especializadas como las unidades de quemados, estos pacientes necesitan aislamiento temprano y precauciones de barrera para así prevenir infecciones, se puede ayudar de vendajes para evitar el daño mecánico, el manejo de las heridas de estos pacientes es similar al de una persona con quemaduras y se diferencia en que en estas heridas solo hay afección de la epidermis y no causa cicatrices.(20)(21)

Existen algunos medicamentos que se pueden utilizar y se describen a continuación. (Tabla3)(4)

COMPLICACIONES

Existen resultados a largo plazo donde se han estudiado las complicaciones que pueden presentar los pacientes que han sobrevivido a episodios tanto de NET como SJS, describiendo afecciones mucocutáneas, oculares además de afecciones de órganos internos como el tracto respiratorio y gastrointestinal, también pueden existir secuelas psicológicas en casos de necrolisis epidérmica generalizada.(Palareti et al., 2017)

Secuelas cutáneas: Estas son las secuelas más comunes que pueden ir en afecciones desde un 23% de daño hasta un 100%. (22)

Despigmentación posinflamatoria: puede darse una hiper pigmentación as como una hipo pigmentación, tiene un índice mayor en la población pediátrica, en ciertas ocaciones mejora con el tiempo y en otros caoss puede ser permanente.(22)

Cicatrización anormal: En gran parte de los casos las erosiones que provoca el SJS/NET sanan sin dejar cicatriz, pero pueden existir casos donde aparecen cicatrices hipertróficas y queloides que se pueden dar en un porcentaje entre 10-40%. (22)

Nevos eruptivos: Es una aparición simultánea y de gran cantidad de nevos generalmente agrupados que se cree que se dan por la depresión inmunológica que sufre el paciente, aparecen en aproximadamente 20% de los pacientes que sobreviven al SJS/NET y pueden aparecer entre 3 semanas y 3 años despues de aparecidas estas patologías. (22)

Cambios en las uñas: Se producen cambios en las uñas en alrededor del 50% de los pacientes donde se produce una caída de las mismas semanas después de que se presenta un episodio agudo de estas patologías, también se pueden presentar diversas patologías como distrofias, crestas y pigmentación anormal. (22)

Secuelas oculares: Este tipo de secuela son las complicaciones a largo plazo que más producen incapacidad se pueden dar entre el 20 al 75% de los sobrevivientes donde se ve afectada su vida cotidiana con dificultades para leer, conducir en la noche o utilizar computadoras.(22)

Secuelas orales y dentales: Las secuelas que se presentan a largo plazo pueden aparecer cuando hay gran afección de las mucosas orales donde se puede presentar sinequias en el ángulo de los labios, así como el piso de la boca y las estructuras adyacentes, también pueden aparecer úlceras crónicas de forma repetitiva. (22)

Secuelas pulmonares: Se puede presentar en el 40% de los pacientes en la fase aguda con desprendimiento epidérmico del epitelio de los bronquios, así como edema pulmonar, atelectasias, y ciertos tipos de neumonitis infecciosa.(22)

Secuelas urogenitales ginecológicas: En casos agudos las lesiones genitales se encontraban presentes en un 70% aunque estas lesiones son menos comunes que en otros sitios de la mucosa, las lesiones que más aparecen son las adherencias afectando cualquier sitio de los genitales femeninos.(22)

Secuelas gastrointestinales y hepáticas: Es raro que se afecten estas estructuras, pero las estenosis esofágicas son las más frecuentes y se pueden desarrollar entre 2 meses y 2 años después, también se ha descrito casos de ulceración intestinal, así como disfagia, a nivel del hígado se puede producir colestasis por el uso prolongado de fármacos en estos pacientes. (22)

Secuelas renales: Se han presentado casos de lesión renal aguda en alrededor del 20% de los pacientes, además ciertos pacientes a largo plazo pueden desarrollar deterioro de la función renal apareciendo Insuficiencia renal crónica. (22)

ILUSTRACIONES, TABLAS, FIGURAS.

Figura 1: Manifestaciones cutáneas de la necrolisis epidérmica tóxica (NET)



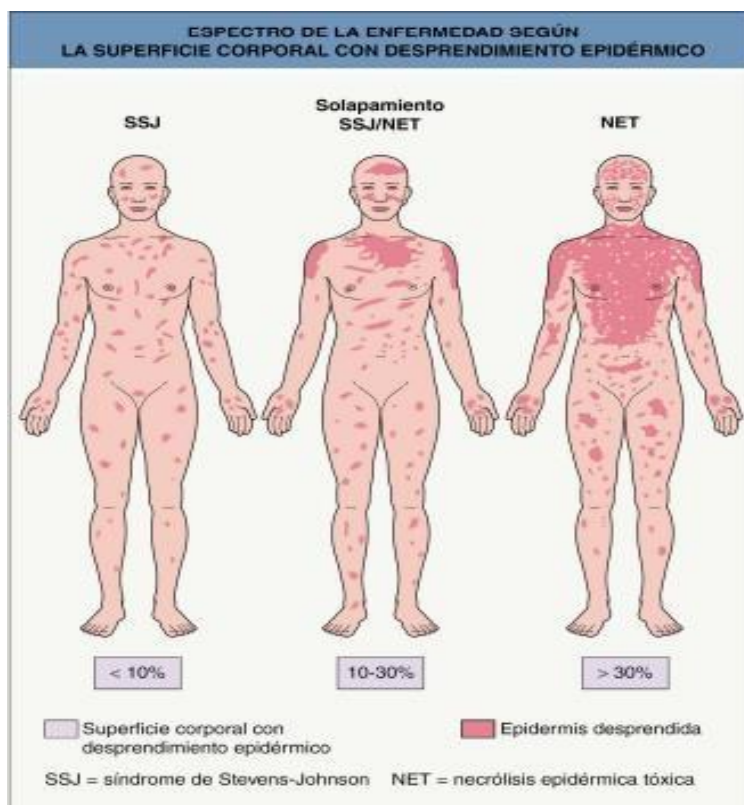
Fuente: Hötzenecker W, Prins C. 20 - Eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica

Figura 2: Características clínicas de la necrolisis epidérmica tóxica



Fuente: Hötzenecker W, Prins C. 20 - Eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica

Figura 3: Superficie corporal afectada según el desprendimiento epidérmico



Fuente: Hötzenecker W, Prins C. 20 - Eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica

Tabla 1 SCORTEN tabla de la clasificación pronóstica en pacientes que presentan Necrólisis epidérmica tóxica

SCORTEN	
Factores pronóstico	Puntos
Edad >40 años	1
Frecuencia cardíaca >120lpm	1
Cáncer o neoplasia hemáticas	1
Superficie corporal afectada en 1 día superior al 10%	1
Concentración de urea en suero (>10 mmol/l)	1
Concentración de bicarbonato sérico (<20mmol/l)	1
Concentración sérica de glucosa (>14mmol/l)	1

SCORTEN	Mortalidad (%)
0-1	3.2
2	12.1
3	35.8
4	58.3
Mayor O igual a 5	90

Fuente: Frantz R, Huang S, Are A, Motaparathi K. Stevens–johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A review of diagnosis and management.

Tabla 2 Diagnostico diferencial

Diagnostico diferencial	
Patología	Características de la patología
Síndrome estafilocócico de piel escaldada	-Se presenta en niños y baja incidencia en adultos. -Epidermis erosionada -Se encuentra marcado a nivel perioral y peri orbital como presencia de costras, no existen lesiones bucales internas
Dermatitis fúngica invasiva	-Se presenta en neonatos con muy bajo peso en el nacimiento. -La lesión se presenta con eritema extenso que tiene erosiones parecido a una quemadura térmica
Pustulosis exantemática generalizada aguda	-Las lesiones aparecen como multiplex y pequeñas pústulas no foliculares que se pueden unir y presentar grandes áreas de exfoliación -Neutrofilia de forma periférica
Exantema fijo medicamentoso y generalizado	-Se presentan varias lesiones mucocutáneas -La evolución de cada persona será diferente dependiendo del fármaco al que fue expuesto
Dermatosis ampollosa IgA lineal inducida por fármacos, Pénfigo para neoplásico, Penfigoide ampollosa	-Se puede dar por exposición a fármacos que representen alto riesgo como es la vancomicina

	-Se pueden diferenciar mediante pruebas histológicas para diferenciar entre estas patologías.
Lupus Eritematoso	-Se puede presentar como un eritema multiforme, pero también puede aparecer muy parecido a una necrólisis epidérmica toxica
Reacción a fármacos como eosinofilia y síntomas de tipo sistémico.	- Se presenta un eritema extenso además de lesiones vesiculoampollosas y pústulas. -Se presenta con un edema facial y eosinofilia periférica.
Eritema toxico por quimioterapia.	-Se produce por exposición a químicos concretos o fármacos dirigidos -Se presenta como un eritema oscuro de tipo simétrico, afecta pliegues cutáneos, manos y pies y em menor frecuencia ataca rodillas y codos -Se puede presentar de manera generalizada, pero como ampollas menos frágiles
Coagulación intravascular diseminada/ o denominada purpura fulminante	-Las ampollas que aparecen son hemorrágicas -Necrosis/Isquemia acra

Fuente: Hötzenecker W, Prins C. 20 - Eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica

Tabla 3: Dosis de medicamentos utilizados en el tratamiento de SJS/TEM

Dosificación de medicamentos utilizados en el tratamiento de SJS/TEN	
IgIV	3g/kg, debemos dividir la medicación en 3 días
Inhibidores de TNF-alfa	-Infliximab: 5mg/kg dosis única -Etanercept: Dosis única de 50 mg
Ciclosporina	2,5 a 5 mg/kg/día durante 7 a 10 días, seguido de una disminución gradual
Corticoesteroides	Prednisona 0,5–1 mg/kg/día o pulsos de metilprednisolona 1 mg/kg/día durante 3 días

Fuente: Frantz R, Huang S, Are A, Motaparathi K. Stevens-johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A review of diagnosis and management.

CONCLUSIONES

Estas patologías generalmente son mediadas por fármacos así como otros factores genéticos que pueden desencadenarla, la sintomatología generalmente es grave y puede empezar con descamación de la piel y ulceraciones de la mucosa, por ello se debe actuar de forma rápida retirando el posible agente causal que generalmente es un fármaco, con terapias de apoyo, con una nutrición rápida, la compensación del estado hemodinámico así como la prevención de infecciones que se pueden dar en el lugar de las lesiones, además se puede tener presente que existen terapias con fármacos de tipo inmunomoduladores sistémicas pero siguen en fases de estudio y no se pueden usar de forma estandarizada en los pacientes, se deben utilizar de acuerdo al criterio del médico especializado.

En relación al Síndrome de Steven-Johnson y necrólisis epidérmica toxica se han descrito los recientes avances de estas patologías y sobre todo el alto índice de mortalidad debido a que son enfermedades muy graves, tanto los algoritmos diagnósticos, así como el manejo y el tratamiento no están bien establecidos debido a los pocos estudios que se han realizado.

LISTA DE REFERENCIAS

1. Charlton OA, Harris V, Phan K, Mewton E, Jackson C, Cooper A. Toxic Epidermal Necrolysis and Steven-Johnson Syndrome: A Comprehensive Review. *Adv Wound Care*. 2020;9(7):426–39.
2. Lerch M, Mainetti C, Terziroli Beretta-Piccoli B, Harr T. Current Perspectives on Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018;54(1):147–76.
3. Noe MH, Micheletti RG. Diagnosis and management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Clin Dermatol [Internet]* . 2020;38(6):607–12. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2020.06.016>
4. Frantz R, Huang S, Are A, Motaparathi K. Stevens–johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A review of diagnosis and management. *Med*. 2021;57(9):1–15.
5. Ng QX, Lee M, Qing Z. ORIGINAL RESEARCH A meta-analysis of cyclosporine treatment for Stevens – Johnson syndrome / toxic epidermal necrolysis. 2018;135–42.
6. Tsai TY, Huang IH, Chao YC, Li H, Hsieh TS, Wang HH, et al. Treating toxic epidermal necrolysis with systemic immunomodulating therapies: A systematic review and network meta-analysis. *J Am Acad Dermatol [Internet]*. 2021;84(2):390–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.08.122>
7. Zhang S, Tang S, Li S, Pan Y, Ding Y. Biologic TNF-alpha inhibitors in the treatment of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a systemic review. *J Dermatolog Treat [Internet]*. 2020;31(1):66–73. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/09546634.2019.1577548>
8. Grünwald P, Mockenhaupt M, Panzer R, Emmert S. Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis – diagnosis and treatment. *JDDG - J Ger Soc Dermatology*. 2020;18(6):547–53.

9. Hasegawa A, Abe R. Recent advances in managing and understanding Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *F1000Research*. 2020;9.
10. Maggio N, Firer M, Zaid H, Bederovsky Y, Aboukaoud M, Gandelman-Marton R, et al. Causative Drugs of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in Israel. *J Clin Pharmacol*. 2017;57(7):823–9.
11. Lalevée S, Contassot E, Ortonne N, Gaudin O, Ben Said B, Vocanson M, et al. Advances in understanding of the pathophysiology of epidermal necrolysis (Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis). *Ann Dermatol Venereol [Internet]*. 2020;147(6–7):475–81. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.annder.2020.02.010>
12. Hötzenecker W, Prins C. 20 - Eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica [Internet]. Fourth Edi. *Dermatología*. Elsevier España; 2021. 332–347 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-84-9113-365-0/00020-6>
13. Sato S, Kanbe T, Tamaki Z, Furuichi M, Uejima Y, Suganuma E, et al. Clinical features of Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Pediatr Int*. 2018;60(8):697–702.
14. Cartotto R. Burn Center Care of Patients with Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *Clin Plast Surg [Internet]*. 2017;44(3):583–95. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cps.2017.02.016>
15. Davis WD, Schafer PA. Stevens-Johnson syndrome: A challenging diagnosis. *Adv Emerg Nurs J*. 2018;40(3):176–82.
16. Nowsheen S, Lehman JS, el-Azhary RA. Differences between Stevens-Johnson syndrome versus toxic epidermal necrolysis. *Int J Dermatol*. 2021;60(1):53–9.
17. Seminario-Vidal L, Kroshinsky D, Malachowski SJ, Sun J, Markova A, Beachkofsky TM, et al. Society of Dermatology Hospitalists supportive care guidelines for the management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in adults. *J Am Acad Dermatol [Internet]*. 2020;82(6):1553–67. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.02.066>
18. Gilbert M, Scherrer LA. Efficacy and safety of cyclosporine in Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Dermatol Ther*. 2019;32(1).
19. Ganekal S, Nagarajappa A. Acute and Chronic Ophthalmic Involvement, Severity, and Sequelae in Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *Korean J Ophthalmol*. 2021;35(3):179–87.
20. Zhang AJ, Nygaard RM, Endorf FW, Hylwa SA. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: retrospective review of 10-year experience. *Int J Dermatol*. 2019;58(9):1069–77.
21. Henry DD, Ciriaco FM, Araujo RC, Fontes PLP, Rostoll-cangiano L, Sanford CD, et al. tolerances Ac c te d us cr ip t Ac c ep te d us cr t. *Cad Saude Publica [Internet]*. 2020;12(1):1–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpara.2016.09.005><http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.09.060>
22. Palareti G, Legnani C, Cosmi B, Antonucci E, Erba N, Poli D, et al. Comparison between different D-Dimer cutoff values to assess the individual risk of recurrent venous thromboembolism: Analysis of results obtained in the DULCIS study. *Int J Lab Hematol*. 2017;38(1):42–9.

