



*Síndrome de Necrolisis Epidérmica Tóxica y Síndrome de Stevens Johnson
Clínica y Tratamiento*

*Toxic Epidermal Necrolysis Syndrome and Stevens Johnson Syndrome Clinical
and Treatment*

*Síndrome de Necrólise Epidérmica Tóxica e Clínica e Tratamento da Síndrome
de Stevens Johnson*

Melissa Alejandra Álvarez-Espinoza ^I
melinov999@hotmail.com
<https://orcid.org/0009-0002-8373-6680>

Andrés Mauricio Bastidas-Montalvo ^{II}
andybastidas1997@gmail.com
<https://orcid.org/0009-0007-4066-6738>

Clayf Herbert Lino-Gutiérrez ^{III}
herbylg18@gmail.com
<https://orcid.org/0009-0002-0599-8079>

Katherine Dayanna Guanotasig-Guamba ^{IV}
katherinedayanna95@gmail.com
<https://orcid.org/0009-0005-7925-9115>

Correspondencia: melinov999@hotmail.com

Ciencias de la Salud
Artículo de Investigación

* **Recibido:** 20 de julio de 2024 * **Aceptado:** 11 de agosto de 2024 * **Publicado:** 04 de septiembre de 2024

- I. Médico, Investigador Independiente, Loja, Ecuador.
- II. Médica, Investigador Independiente, Ibarra, Ecuador.
- III. Médico General, Investigador Independiente, Manta, Ecuador.
- IV. Médico, Investigador Independiente, Quito, Ecuador.

Resumen

En este artículo se hablará sobre el síndrome de necrólisis epidérmica toxica por sus siglas (SNET) así como también sobre el síndrome de Stevens- Johnson por sus siglas (SSJ), estas patologías pueden ser causadas como reacciones adversas a algún tipo de medicamento, provocando lesiones mucocutáneas que pueden ser graves, dolorosas y deformantes, se caracterizan por presentar cuadros febriles, mucositis y desprendimiento extenso de la epidermis, ambas patologías están consideradas como tal como una continuidad de empeoramiento, y ambas han sido colocadas dentro de la definición de necrólisis epidérmica, en nuestro medio a pesar de que la patología en si es poco frecuente, se han descrito varios casos en los que por falta de diagnóstico adecuado.

Palabras Clave: Toxic dermatitis; Stevens-Johnson syndrome; epidermal necrolysis; Drug allergy; epidermal necrolysis.

Abstract

This article will discuss toxic epidermal necrolysis syndrome (TENS) as well as Stevens-Johnson syndrome (SJS). These pathologies can be caused as adverse reactions to some type of medication, causing mucocutaneous lesions that can be severe, painful and deforming. They are characterized by fever, mucositis and extensive detachment of the epidermis. Both pathologies are considered as such as a continuum of worsening, and both have been placed within the definition of epidermal necrolysis. In our environment, despite the fact that the pathology itself is rare, several cases have been described in which, due to lack of adequate diagnosis.

Keywords: Toxic dermatitis; Stevens-Johnson syndrome; epidermal necrolysis; Drug allergy; epidermal necrolysis.

Resumo

Neste artigo iremos falar sobre a síndrome de necrólise epidérmica tóxica (SNET) bem como a síndrome de Stevens-Johnson (SJS), estas patologias podem ser causadas como reações adversas a algum tipo de medicamento, provocando lesões mucocutâneas que podem ser graves, dolorosas e deformantes, caracterizada por febre, mucosite e descolamento extenso da epiderme. Ambas as patologias são consideradas como um continuum de agravamento, e ambas foram colocadas dentro da definição de necrólise epidérmica. em que devido à falta de diagnóstico adequado.

Palavras chave: Dermatite tóxica; síndrome de Stevens-Johnson; necrólise epidérmica; Alergia a medicamentos; necrólise epidérmica.

Introducción

El síndrome de necrólisis epidérmica toxica es una afección cutánea rara al igual que el síndrome de Stevens- Johnson, ambas patologías forman parte del mismo trastorno de la piel y son potencialmente mortales cuando no se tratan adecuadamente, las lesiones se caracterizan por presentarse en forma de erupciones, descamación de la piel, ampollas en las membranas mucosas, y dolor de tipo urente constante.(1)

Por lo general SSJ y el SNET son causados por fármacos o por infecciones, las personas que padecen de esta patología son frecuentemente hospitalizadas en una unidad de quemados, debido a los cuidados cutáneos que deben tener, donde además deberán administrarse líquidos por vía intravenosa, cuidados exhaustivos para evitar infecciones epiteliales profundas o extensas.(1,2)

Estos trastornos son causados en su mayor parte por fármacos como aquellos que forman parte de la familia de las sulfas, anticonvulsivos y antibióticos, se presenta inicialmente como maculas que se expanden rápidamente y coalescen lo que provoca que se formen ampollas en la epidermis, con el tiempo estas empiezan a necrosarse y se desprenden, ante un ojo clínico y alta sospecha conjuntamente con una buena anamnesis del paciente el diagnóstico es obvio, sin embargo es importante conocer la gravedad de estas patologías puesto que suponen un alto índice de mortalidad en pacientes que la padecen siendo así en niños el porcentaje de mortalidad es de 7.5% en adultos de 20 al 25%, es importante mencionar que la mortalidad puede disminuir con un tratamiento temprano, se ahondara en el tratamiento más adelante en este artículo.(1,3,4)

- El SSJ se define como un desprendimiento de la piel que afecta a < del 10% del área superficial del cuerpo
- El SNET se define como un desprendimiento de la piel que afecta a > del 30% de la superficie corporal
- La superposición de SSJ/SNET se define como un desprendimiento de la piel que afecta entre el 10 al 30% de la superficie corporal, hablamos de superposición cuando nos referimos colectivamente a ambas patologías y el porcentaje de superficie corporal se mantiene en el rango de 10 a 30%(5)

Epidemiología

Tanto el SSJ como el SNET son enfermedades poco frecuentes y altamente mortales, la incidencia a nivel mundial es de aproximadamente 5 a 6 casos por millón de habitantes anuales, entre los estudios más relevantes se encontró que la media de la edad en la que dicha patología se manifestaba era en pacientes de 50 a 52 años de edad, esta patología es más frecuente en mujeres con relación 2 a 1 con respecto al género masculino.(6,7)

Factores de riesgo

- **Virus de inmunodeficiencia humana(VIH):** Los pacientes con infección por el virus de inmunodeficiencia humana tienen un mayor riesgo de SJS/NET. En estudios de cohorte europeos, la prevalencia de la infección por VIH entre los pacientes con SJS/NET fue del 7 al 9 por ciento; los pacientes con infección por VIH tenían un riesgo 12 veces mayor de SJS/NET.(4) En un estudio retrospectivo de 177 casos de SJS/NET tratados en departamentos de dermatología/unidades de cuidados intensivos en África subsahariana, la prevalencia de la infección por VIH fue del 55 por ciento. Este mayor riesgo de SJS/NET en pacientes con infección por VIH probablemente se deba a múltiples factores, incluido el uso de medicamentos de alto riesgo para el tratamiento del VIH (p. ej., nevirapina) e infecciones oportunistas (p. ej., cotrimoxazol, medicamentos contra la tuberculosis), así como la desregulación inmunitaria asociada con el VIH.(4,8,9)
- **Enfermedad del tejido conectivo:** los pacientes con enfermedad del tejido conectivo tienen un riesgo dos veces mayor de SSJ/SNET en comparación con los pacientes sin enfermedad del tejido conectivo como lupus patología que puede ser similar a SNET en las fases agudas de la enfermedad, el riesgo de padecer SNET previo a padecer lupus esta sobreestimado.(4)
- **Malignidad:** los pacientes con cáncer tienen un mayor riesgo de SSJ/SNET. En un estudio de casos y controles (EuroSCAR) de 379 casos y 1505 controles, un diagnóstico reciente de cáncer y radioterapia fueron más comunes entre los casos de SSJ/SNET, ocurriendo en el 10,6 y el 4,2 por ciento frente al 1,9 y el 0,5 por ciento en los controles, respectivamente. (9,10)En un análisis de una gran cohorte de más de 100.000 pacientes con cáncer identificados a partir de registros médicos electrónicos entre 2002 y 2015, la incidencia

anual estimada de casos confirmados y posibles de SSJ/SNET fue de 5,7 y 14,9 por 100.000 por año, respectivamente. Estas tasas son aproximadamente de 30 a 60 veces más altas que en la población general. En esa cohorte, los desencadenantes más comunes fueron trimetoprima-sulfametoxazol, fenitoína y causas idiopáticas.(5,11)

- **Adultos mayores:** la incidencia de SSJ/NET es mayor en pacientes mayores. En un análisis de cuatro bases de datos francesas, la incidencia anual estimada de SSJ/NET entre individuos ≥ 65 años fue de 13,7 casos por millón en comparación con 4,1 casos por millón entre individuos <20 años y 3,9 casos por millón entre aquellos de 20 a 64 años.(6,12)
- **Etnicidad:** un estudio del Reino Unido que utilizó el Clinical Practice Research Datalink de 1995 a 2013 encontró un riesgo dos y tres veces mayor de SJS/STEN entre las personas negras y asiáticas, respectivamente, en comparación con las personas blancas. Se informaron hallazgos similares en un estudio de los Estados Unidos que utilizó datos de la Muestra Nacional de Pacientes Hospitalizados de 2009 a 2012.(7,13)
- **Otros factores:** el aumento de las dosis de medicamentos y el deterioro de la función renal se han asociado con un mayor riesgo de SJS/STEN inducido por alopurinol(5).

Principios generales del tratamiento

Podemos diferenciar 2 fases en cuanto al tratamiento.

- **Fase aguda:** durante la fase aguda, se produce un empeoramiento progresivo del desprendimiento cutáneo y la mucositis durante cinco a siete días, seguido de la detención de la enfermedad y la reepitelización. Debido al extenso desprendimiento de la piel durante esta fase, el paciente es propenso a desequilibrios de líquidos y electrolitos, sepsis, descompensación de órganos y muerte, con tasas de mortalidad del 10 al 50% según la extensión y la gravedad de la enfermedad, la edad y las comorbilidades del paciente. El tratamiento durante esta fase se centra en los cuidados de apoyo y la prevención de complicaciones a corto y largo plazo.(2,8,12,14,15)
- **Fase crónica:** esta fase ocurre durante la etapa de convalecencia y recuperación del SSJ/SNET. Pueden producirse secuelas físicas y psicológicas. Los principios de tratamiento incluyen la detección y el tratamiento de estas complicaciones para mantener la calidad de vida.(15)

Mortalidad

En un análisis de supervivencia integral de una cohorte de pacientes en Austria, Francia, Alemania, Israel, Italia y los Países Bajos (Registro de reacciones adversas cutáneas graves [RegiSCAR] menciona que la tasa de mortalidad general por SSJ/SNET durante el episodio agudo fue del 23% variando del 12 al 49 % en todo el espectro de gravedad de SSJ/SNET. Sin embargo, al año, la mortalidad general por SSJ/SNET aumentó al 34 por ciento, probablemente debido a comorbilidades graves y edad avanzada.(16)

Etiología

La mayor causa a nivel mundial de SSJ/SNET es una reacción cutánea grave a medicamentos, sin embargo, también existen otras causas que se describen a continuación.(4)

- **Medicamentos de alto riesgo:** aunque la lista de medicamentos causales es larga, varios estudios epidemiológicos han demostrado que la mayoría de estos casos se deben a un grupo de medicamentos de alto riesgo. Estos incluyen alopurinol, lamotrigina, anticonvulsivos aromáticos, sulfonamidas antibióticos y "oxicam" o fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) inhibidores de la ciclooxigenasa-2 (COX-2)(4,8,10).
- **Varias terapias anticáncer novedosas:** como los inhibidores de los puntos de control inmunitarios (ICI; p. ej., ipilimumab, pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab), se han asociado con el SJS/SNET. Según un metanálisis de 20 ensayos aleatorizados (11.597 pacientes), el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) se asoció con un riesgo cuatro veces mayor de SJS/SNET. Estas reacciones se produjeron en una media de 26 días desde el inicio del tratamiento, y la mortalidad general fue del 37%.(17–19) Sin embargo, algunos casos relacionados con IECA pueden representar reacciones similares que imitan a SJS/SNET clínicamente y/o histológicamente. A diferencia es que el SJS/SNET inducidas por IECA son erupciones ampollas graves mediadas por el sistema inmunitario debido a una mayor citotoxicidad de los Inhibidores de control inmunitarios(14).
- **Tiempo de administración:** la medicación causal suele iniciarse entre una semana y un mes (ocasionalmente hasta dos meses) antes de la aparición de los síntomas. Es poco

probable que los medicamentos que se recetan fuera de este período de "riesgo" sean la causa del SSJ/SNET.(18,20).

- **Sesgo proto patico:** se debe tener cuidado para evitar el llamado "sesgo proto patico", por el cual se asume erróneamente que los medicamentos que se usan para tratar los síntomas iniciales del SSJ/SNET (por ejemplo, medicamentos para la gripe/resfriado, antibióticos) son los culpables de la reacción.(5).
- **Otras causas:** en al menos el 15% de los casos, no se puede encontrar una causalidad clara del medicamento.(5).
- **Infección:** se ha identificado una infección por micoplasma en menos del 30% de estos casos idiopáticos y se debe considerar cuando la causalidad del medicamento no está clara, sin embargo, la micoplasma y otras infecciones bacterianas o virales se han asociado con una mucositis reactiva grave con afectación cutánea limitada que se considera una entidad separada.(5,13).
- **SJS/SNET idiopático:** en al menos el 15 por ciento de los casos, no se puede identificar una exposición clara a medicamentos u otros desencadenantes. No se ha determinado si las exposiciones ocultas a medicamentos presentes en medicamentos complementarios, alimentos o agentes infecciosos aún por identificar están implicadas en los casos idiopáticos.(4,21).

Patogénesis

El SSJ/SNET es una reacción predominantemente mediada por células T específicas de un fármaco. La interacción del antígeno leucocitario humano (HLA) con el fármaco y el receptor de células T (TCR) da como resultado la activación de células T CD8+ específicas del fármaco con la consiguiente liberación de proteínas citotóxicas, lo que produce necrólisis epidérmica.(4)

La secuencia patogénica principal se puede resumir de la siguiente manera:

- Predisposición genética (polimorfismo HLA y farmacogenética)
- Presentación de antígenos farmacológicos
- Respuesta mediada por células T y desregulación inmunitaria
- Liberación de mediadores citotóxicos, señales de muerte y muerte de células queratinocitos

Polimorfismo HLA y farmacogenética: se ha establecido una predisposición genética al SSJ/SNET, la asociación de ciertos haplotipos HLA con un mayor riesgo de SSJ/NET está restringida a ciertas etnias y fármacos específicos. Entre los ejemplos de fenotipos HLA de riesgo se incluyen el HLA B*5801 en poblaciones chinas, malayas, tailandesas, europeas y coreanas en relación con el SJS/SNET inducido por alopurinol y el HLA B*1502 en poblaciones chinas, tailandesas y malayas en relación con el SJS/SNET inducido por carbamazepina(4,19,22)

Los estudios de asociación de todo el genoma han identificado además otras variantes genéticas que pueden aumentar el riesgo de SJS/SNET. Estas incluyen variantes en la enzima citocromo P450 2C9, que reduce la depuración del fármaco y se asocia con reacciones adversas cutáneas graves relacionadas con la fenitoína, así como un genotipo acetilador lento que aumenta el riesgo de SNET inducida por sulfonamida. Además, se han implicado los transportadores del casete de unión al trifosfato de adenosina (ATP) (ABC) y el complejo proteasoma.(7,17)

Se recomienda realizar una prueba de detección de HLA B*1502 en pacientes de ascendencia asiática antes de iniciar el tratamiento con carbamazepina, varios estudios han demostrado la reducción del SJS/TEN con el uso de pruebas genéticas previas al inicio en países asiáticos como Taiwán, Singapur y Tailandia.(4,5,23)

Modelos de activación de células T inducida por fármacos: la sinapsis HLA-fármaco-TCR es el paso inicial en la patogenia del SJS/TEN. Se han propuesto varios modelos para explicar cómo los TCR reconocen el fármaco incitador para activar respuestas adaptativas:(21)

- **Modelo hapteno/prohapteno:** el fármaco/metabolito se une covalentemente a una proteína endógena que sufre un procesamiento intracelular. Cuando estos péptidos modificados se presentan con una molécula de HLA a los TCR de las células T, se los reconoce como extraños y se desencadena una respuesta inmunitaria. El modelo se ha utilizado para explicar la hipersensibilidad a fármacos inducida por betalactámicos.(4,5)
- **Modelo de interacción farmacológica de fármacos con receptores inmunitarios:** el fármaco/metabolito se une directamente y de forma no covalente a la molécula de HLA o TCR. Esto se ha demostrado para HLA B*1502 y SJS/TEN asociado a carbamazepina.(4,10)
- **Modelo de péptidos alterados:** en este modelo, la unión del fármaco a HLA da como resultado un cambio conformacional, alterando así la especificidad de unión de HLA. Esto permite que se una y presente un nuevo repertorio de péptidos propios, lo que da como

resultado una respuesta de células T alorreactivas. Este modelo se ha utilizado para demostrar la hipersensibilidad al fármaco abacavir.(5)

- **Modelo de receptor de células T alterado:** de manera similar al modelo de péptido alterado, la unión del fármaco/metabolito al TCR da como resultado un cambio conformacional que altera la especificidad de los péptidos propios del HLA.(21,23)

Respuesta mediada por células T y desregulación inmunitaria: los principales efectores celulares del SJS/SNET son las células T citotóxicas CD8+, que poseen los clonotipos de TCR relevantes para facilitar la interacción HLA-fármaco-TCR. Esta interacción da como resultado la activación de las células T CD8+ citotóxicas con la posterior liberación de proteínas citotóxicas, lo que resulta en necrólisis epidérmica. Además de las células T citotóxicas, otros mediadores celulares involucrados incluyen las células asesinas naturales (NK)/T, las células NK y las células T auxiliares tipo 17 (Th17), como lo demuestra su presencia en los fluidos de las ampollas de SNET [64]. Además, el deterioro de la función de las células T reguladoras durante la fase aguda puede potenciar la desregulación inmunitaria.(4,6,10).

Mediadores citotóxicos, señales de muerte y muerte celular: la muerte fulminante de los queratinocitos y el desprendimiento epidérmico de espesor completo marcan la etapa final de la patogénesis de SNET. Se han propuesto como mediadores varias proteínas citotóxicas y citocinas, como la granulicina soluble, el ligando Fas, la perforina/granzima, el factor de necrosis tumoral (TNF)-alfa y el ligando inductor de apoptosis relacionado con el TNF [64,66-68]. La granulicina, una proteína citolítica que se encuentra en las células T citotóxicas, las células NK/T y las células NK, ahora se reconoce como el mediador más importante de la muerte de queratinocitos en SJS/SNET(7,15,16).

Se cree que el mecanismo predominante de muerte celular en SNET es la apoptosis. Sin embargo, los estudios sugieren que la necroptosis, una forma de muerte celular programada con necrosis e inflamación, también puede desempeñar un papel. La necroptosis puede estar mediada por las vías de anexina A1/RIP3.(16,22).

También se han implicado varias citocinas/quimiocinas en SJS/SNET. El TNF-alfa aumenta y la interleucina (IL) 15 se asocia con la mortalidad y la gravedad. La IL-15 es una citocina ampliamente expresada producida por muchos tipos de células, incluidas las células inmunitarias (p. ej., monocitos, macrófagos y células dendríticas) y los queratinocitos.(10) La IL-15 tiene un papel clave en la promoción y el mantenimiento de respuestas duraderas de las células T citotóxicas

y las células NK. En modelos in vitro, se ha demostrado que la adición de IL-15 exógena aumenta la secreción de granulinas y, en menor medida, de granzima de las células del líquido ampolloso de pacientes con SNET.(5).

Además de estos mediadores, otras citocinas como el interferón (IFN)-gamma, IL-2, IL-5, IL-6, IL-10, IL-12, IL-13, IL-18, IL-33, CCR3, CXCR3, CXCR45 y CCR10 pueden estar implicadas en el tráfico, la proliferación y la activación de las células T, así como en la amplificación de la respuesta inmunitaria innata y adquirida.(4,5,10).

Aparte del sistema inmunitario adaptativo, el sistema innato ha estado cada vez más implicado en el mecanismo de la enfermedad. Los neutrófilos han estado implicados en la activación y amplificación de NET a través de trampas extracelulares de neutrófilos. También se ha observado la inducción y el aumento de la expresión de alarminas en SNET.(4).

Presentación clínica

Síntomas prodrómicos: los síntomas prodrómicos de SSJ/SNET incluyen malestar, fiebre, mialgia, dolor de garganta y conjuntivitis. Estos síntomas pueden preceder o presentarse simultáneamente con la presentación mucocutánea.(4,10,13).

Lesiones cutáneas: la presentación cutánea inicial de SSJ/SNET puede imitar una erupción exantemática, las lesiones comienzan en la cara y el tórax antes de extenderse a otras áreas y se distribuyen simétricamente. Las lesiones tempranas suelen comenzar con máculas eritematosas, coalescentes y mal definidas, que evolucionan en el transcurso de uno a dos días para desarrollar eritema oscuro, manchas purpúricas, dianas atípicas (las dianas atípicas tienen dos anillos en lugar de los tres que se ven típicamente en las lesiones en diana del eritema multiforme) y ampollas flácidas(5,10,18,23).

A medida que la enfermedad progresa, se producen desprendimientos y erosiones extensos en forma de lámina. El signo de Nikolsky (capacidad de extender el área de desprendimiento epidérmico con una presión lateral suave) es positivo. El cuero cabelludo no suele verse afectado; el eritema edematoso doloroso suele desarrollarse en las palmas y las plantas.

La sensibilidad cutánea es prominente en el SSJ/SNET, y el diagnóstico debe sospecharse en cualquier persona que presente una erupción mucocutánea dolorosa y extensa.

La fase aguda y progresiva de la enfermedad dura aproximadamente de siete a nueve días desde los síntomas iniciales antes de que se detenga el proceso. A partir de la detención de la enfermedad, la piel se reepiteliza durante 7 a 21 días.

Durante la fase activa de la enfermedad, el paciente corre el riesgo de sufrir desequilibrios de líquidos y electrolitos, aumento de las demandas metabólicas, sepsis, hipotermia, descompensación de órganos y muerte debido al extenso desprendimiento de la piel ("insuficiencia cutánea").

Afectación extra cutánea y complicaciones

- **Afectación de las mucosas:** todas las superficies mucosas pueden verse afectadas durante la fase aguda de la enfermedad y, a menudo, incluyen la mucosa bucal, orofaríngea/nasofaríngea y anogenital. En hasta el 80% de los pacientes, están afectadas dos o más superficies mucosas. La afectación de la cavidad oral es la más común (90% de los pacientes), seguida de la afectación nasal (50%), la afectación del oído (50%) y la afectación laríngea (30%)
- **Afectación de la mucosa oral:** puede adoptar la forma de erosiones, ampollas y queilitis hemorrágica. La afectación nasofaríngea puede incluir erosiones, ampollas, epistaxis y epiglotitis, la afectación laríngea grave puede estar asociada a un mayor riesgo de afectación pulmonar aguda.
- **Afectación genital:** se puede observar en hasta el 60 a 70% de los pacientes y, comúnmente, se presenta como erosiones y ampollas. El dolor intenso y la disuria pueden provocar retención urinaria aguda. En las mujeres, la afectación vulvovaginal puede presentarse con vaginitis erosiva y ulcerosa, bullas vulvares, sinequias vaginales y puede provocar secuelas anatómicas a largo plazo, como adherencias y estenosis vaginales y labiales.
- **Afectación ocular:** la afectación ocular es común (afecta entre el 60 y el 100 por ciento de los pacientes) y puede presentarse como hiperemia conjuntival, formación de pseudomembrana o defecto epitelial corneal completo. La afectación aguda de la superficie ocular se puede clasificar de la siguiente manera:
 - **Sin afectación ocular:** 0 (ninguna)
 - **Hiperemia conjuntival:** 1 (leve)

- **Defecto epitelial de la superficie ocular o formación de pseudomembrana:** 2 (grave)
- **Tanto defecto epitelial de la superficie ocular como formación de pseudomembrana:** 3 (muy grave)
- La afectación ocular aguda es el predictor más fuerte de complicaciones oculares a largo plazo. Entre el 20 y el 75% de los sobrevivientes de SJS/SNET tienen secuelas oculares crónicas, que incluyen ectropión/entropión palpebral, triquiasis, distiquiasis, simbléfaron y acortamiento del forniceal; defecto epitelial corneal persistente, adelgazamiento, cicatrización y queratinización; ojos secos; y agudeza visual reducida.
- **Afectación renal:** la lesión renal aguda es común y se ha informado en aproximadamente el 20 al 30% de los casos de SSJ/SNET. La proteinuria puede ocurrir en hasta el 60 por ciento de los pacientes. En un estudio de cohorte retrospectivo francés que incluyó a 245 pacientes ingresados por SSJ/SNET, la terapia de reemplazo renal se inició en aproximadamente el 10 por ciento de los pacientes durante su estadía en el hospital. Los factores de riesgo para la terapia de reemplazo renal incluyen la presencia y gravedad de insuficiencia renal aguda al ingreso, mayor afectación del área de superficie corporal y valores de puntuación de necrólisis epidérmica tóxica (SCORTEN). Los pacientes que requirieron terapia de reemplazo renal tuvieron una mortalidad hospitalaria significativamente mayor que aquellos que no la requirieron (82 versus 9%)
- **Afectación pulmonar:** durante la fase aguda de la enfermedad, las complicaciones respiratorias son frecuentes. Estas incluyen lesión pulmonar específica (p. ej., desprendimiento del epitelio bronquial), así como complicaciones no específicas, como neumonía, edema pulmonar y atelectasia. El veinticinco por ciento de los pacientes con afectación pulmonar pueden desarrollar insuficiencia respiratoria aguda que requiera ventilación mecánica.
- **Afectación gastrointestinal:** la afectación gastrointestinal en SSJ/SNET no está bien definida. Las presentaciones clínicas pueden incluir dolor abdominal, diarrea, hematemesis, melena/hemorragia rectal o íleo. En una revisión retrospectiva de 20 pacientes con SSJ/SNET ingresados en una unidad de cuidados intensivos que se sometieron a procedimientos endoscópicos, 11 pacientes (55 por ciento) tenían lesiones definidas relacionadas con SSJ/SNET (p. ej., desprendimiento epitelial, ulceración de la mucosa, estenosis) que afectaban principalmente al esófago.

- **Lesión hepática:** en un estudio de 298 casos de SSJ/SNET de China, se produjo una lesión hepática inducida por fármacos en 40 pacientes (13 por ciento)]. En otra cohorte de Australia, se produjo una lesión hepática inducida por fármacos en hasta el 30 por ciento de los pacientes con SJS/TEN. Los factores de riesgo independientes de la lesión hepática inducida por fármacos incluyen enfermedad hepática subyacente, hiperlipidemia y diabetes
- **Anormalidades hematológicas:** las anomalías hematológicas (p. ej., anemia, leucopenia, trombocitopenia) son comunes en SSJ/SNET. En una revisión de 377 pacientes con SSJ/SNET, el 13% de los pacientes presentaron leucopenia durante la fase aguda de la enfermedad. Se ha informado de coagulación intravascular diseminada en más del 20% de los pacientes con SSJ/SNET.

Tratamiento

- **Manejo agudo:** los cuidados de apoyo son la piedra angular del tratamiento e incluyen el cuidado de las heridas, el manejo de líquidos y electrolitos, el apoyo nutricional, el control de la temperatura, el control del dolor, la prevención y el manejo de infecciones, el cuidado ocular y el apoyo a los órganos, si es necesario. Las superficies mucosas de los ojos, la boca y el tracto urogenital se ven afectadas con frecuencia, y se recomienda una atención multidisciplinaria, en zonas afectadas donde se permita su uso previa valoración dermatológica, se puede usar sulfas, como la sulfadiazina de plata, sin embargo si se demuestra o sospecha que las sulfas pueden provocar aumento de la patología o complicar el cuadro se puede usar cremas a base de nitrato de plata, o gazas imbuidas de cristales de plata de manera segura.
- **Manejo conservador:** la epidermis desprendida/desprendible se deja in situ como un apósito biológico, y se pueden utilizar apósitos no adhesivos adicionales para promover la curación. Se debe realizar una limpieza suave de la piel con agua estéril o clorhexidina diluida en cada cambio de herida. Las ampollas grandes se pueden romper con una aguja estéril y drenarse sin deshacer el techo de las ampollas. La gasa impregnada con vaselina se utiliza tradicionalmente como apósito principal en muchos centros. Los apósitos modernos (por ejemplo, materiales de gasa nanocristalina no adherentes que contienen plata y apósitos biosintéticos) se utilizan cada vez más. Se pueden dejar in situ hasta siete días,

lo que disminuye la frecuencia de los cambios de apósito dolorosos. Sin embargo, el uso de apósitos modernos no parece afectar el tiempo de curación. Los lechos de aire fluidizado también son útiles para reducir la presión sobre la piel y evitar el cizallamiento de la piel.

- **Control del dolor:** el SSJ/SNET es una afección extremadamente dolorosa, que se agrava con la movilización y los procedimientos de cuidado de heridas. Se deben hacer todos los esfuerzos posibles para optimizar el control del dolor. (Consulte "Control del dolor en el paciente adulto grave" y "Enfoques de tratamiento basados en paradigmas para el manejo del dolor por quemaduras"). La intensidad del dolor se puede calificar pidiendo al paciente que describa el nivel de dolor en una escala numérica de gravedad creciente (que va de 0 a 10 (figura 3)). Esta evaluación se puede repetir cada cuatro horas durante la fase aguda. La elección de la analgesia depende del nivel de dolor, y el objetivo del tratamiento es mantener el nivel de dolor en ≤ 2 . Es posible que se requieran dosis adicionales de analgesia durante la movilización del paciente o los procedimientos de cuidado de heridas.
- **Dolor leve (intensidad <4):** analgésicos no opioides (p. ej., acetaminofeno [paracetamol], ibuprofeno).
- **Dolor moderado/severo (intensidad ≥ 4):** los opioides son el fármaco de elección debido a su potencia, inicio rápido de acción y grado de sedación dependiente de la dosis. Estos pueden administrarse por vía enteral, subcutánea, a través de analgesia controlada por el paciente o mediante infusiones intravenosas. Para el dolor severo, la vía óptima de administración es intravenosa, que proporciona un alivio más rápido del dolor y se puede ajustar para satisfacer las necesidades individuales del paciente.
- **Prevención y tratamiento de infecciones:** los pacientes con SSJ/SNET tienen un alto riesgo de infección. Hasta un 30 a 50 por ciento de los pacientes con SSJ/SNET desarrollan bacteriemia, y la sepsis es la causa más común de muerte. La afectación del área de la superficie corporal ≥ 10 por ciento, los niveles de hemoglobina ≤ 10 g/dl y la enfermedad cardiovascular existente se asocian con un mayor riesgo de desarrollar bacteriemia. La prevención, la vigilancia clínica activa y el tratamiento rápido de las infecciones son componentes clave del manejo del SSJ/SNET. No se recomiendan antibióticos sistémicos profilácticos.
- **Antibioticoterapia:** La elección de antibióticos debe basarse en los resultados de los cultivos siempre que sea posible. Los patógenos comúnmente aislados incluyen *S. aureus*

y *P. aeruginosa*. Sin embargo, también se han aislado otras especies de bacterias, incluidas Enterobacteriaceae, lo que sugiere que la bacteriemia se produce tanto a través de la piel como por translocación intestinal. En pacientes tratados en centros de quemados y unidades de cuidados intensivos, el microbiota nosocomial local también puede influir en los resultados de los cultivos.

Conclusión

El síndrome de Stevens Johnson es una patología causada por medicamentos en la mayoría de los casos, mismos que fueron descritos a lo largo de esta investigación, y podría considerarse al síndrome de necrólisis epidérmica tóxica como una forma avanzada de Stevens Johnson, ya que las lesiones se verán aumentadas en cuanto al total del tejido corporal afectado siendo así > al 30% del mismo, es importante recalcar que tanto SSJ como SNET entran en la categoría denominada necrólisis epitelial, o síndromes necrolíticos epidérmicos, inclusive varios autores mencionan que puede haber un cuadro de SSJ y SNET al mismo tiempo en zonas corporales diferentes, esta patología es progresiva y altamente mortal si no se cuenta con los cuidados y el diagnóstico eficaz, preciso y temprano. Al ser una patología tan difícil de tratar, se necesitara la participación multidisciplinaria del área de salud (dermatología, medicina interna, cirugía plástica) y en casos más graves de la enfermedad pueden requerir la intervención de neumología, gastroenterología, hematología y oftalmología.

Referencias

1. Drug eruptions [Internet]. 2024. Available from: www.uptodate.com
2. Approach to the patient with cutaneous blisters [Internet]. 2024. Available from: www.uptodate.com
3. Reactive infectious mucocutaneous eruption (RIME) [Internet]. 2024. Available from: www.uptodate.com
4. ETIOLOGY AND PATHOGENESIS [Internet]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/fixed-drug-eruption/print?search=SINDROME+DE+NECROLISIS+EPIDERMICA+TOXICA&source=search_r

5. GENERAL PRINCIPLES [Internet]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/stevens-johnson-syndrome-and-toxic-epidermal-necrolysis-management-prognosis-and-long-term-sequelae/>
6. Cutaneous adverse effects of conventional chemotherapy agents [Internet]. 2024. Available from: www.uptodate.com
7. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) [Internet]. 2024. Available from: www.uptodate.com
8. Staphylococcal scalded skin syndrome [Internet]. 2024. Available from: www.uptodate.com
9. Erythema multiforme_ Pathogenesis, clinical features, and diagnosis - UpToDate.
10. MORPHOLOGIC DEFINITIONS FOR MUCOCUTANEOUS VULVAR LESIONS [Internet]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/vulvar-lesions-differential-diagnosis-of-vesicles-bullae-erosions-and-ulcers/print?search=SINDROME+DE+N>
11. Lichenoid drug eruption (drug-induced lichen planus) [Internet]. 2024. Available from: www.uptodate.com
12. Penicillin allergy: Delayed hypersensitivity reactions [Internet]. 2024. Available from: www.uptodate.com
13. Cutaneous manifestations of graft-versus-host disease (GVHD) [Internet]. 2024. Available from: www.uptodate.com
14. Paredes-Lascano P, Robalino-Quintana M, Acosta-Acosta E, Bravo-Paredes A, Naranjo-Vázquez G. Síndrome de Stevens-Johnson en edad pediátrica. INSPILIP. 2021 Sep 13;
15. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis_ Pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis - UpToDate.
16. Stevens-Johnson. Patient education: Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis (The Basics) What is Stevens-Johnson syndrome? [Internet]. 2024. Available from: www.uptodate.com
17. Drug hypersensitivity: Classification and clinical features [Internet]. 2024. Available from: www.uptodate.com
18. Paredes-Lascano P, Robalino-Quintana M, Acosta-Acosta E, Bravo-Paredes A, Naranjo-Vázquez G. Síndrome de Stevens-Johnson en edad pediátrica. INSPILIP. 2021 Sep 13;
19. Causes of female genital tract bleeding - UpToDate.

20. Sulfonamide allergy in HIV-uninfected patients [Internet]. 2024. Available from: www.uptodate.com
21. Cutaneous immune-related adverse events associated with immune checkpoint inhibitors [Internet]. 2024. Available from: www.uptodate.com
22. Fever and rash in patients with HIV [Internet]. 2024. Available from: www.uptodate.com
23. EGFR INHIBITORS [Internet]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/cutaneous-adverse-events-of-molecularly-targeted-therapy-and-other-biologic-agents-used-for-cancer-therap>

© 2024 por los autores. Este artículo es de acceso abierto y distribuido según los términos y condiciones de la licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0) (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).