

<https://doi.org/10.24245/drm/bmu.v67i4.8988>

Necrólisis epidérmica tóxica

Toxic epidermal necrolysis.

Marco D Guerrero Martínez,¹ Carlos A Zamorano León,² Maximiliano Soto Estrada,³ Gabriela A Bautista Aguilar,⁴ Carlos Mendiola Villalobos,⁴ Ernesto Deloya Tomas,⁴ Orlando R Pérez Nieto,⁴ Cesar Daniel Alonso Bello,⁵ Iyari C Serrano Vásquez,⁶ Marian E Phinder Puente,⁴ Angélica J Jiménez Vázquez,⁷ Miriam Puebla Miranda⁸

Resumen

La necrólisis epidérmica tóxica es una afección dermatológica grave asociada con insuficiencia multiorgánica y alta mortalidad. La causa más frecuente se relaciona con la administración de fármacos. Inicia con un cuadro prodromático, seguido de exantema constituido por máculas y placas eritematosas o eritemato-purpúricas que progresan a múltiples ampollas y extensas áreas erosionadas, así como afección de mucosas. Requiere un manejo multidisciplinario en la unidad de cuidados intensivos que incluye al servicio de Dermatología, Medicina Interna, Medicina Crítica, Cirugía Plástica, Urgencias y Anestesiología. El manejo de esta enfermedad se basa en medidas de soporte vital y tratamiento farmacológico dirigido. Es prioritario evitar las complicaciones para mejorar la supervivencia.

PALABRAS CLAVE: Necrólisis epidérmica tóxica; síndrome de Lyell; síndrome de Stevens-Johnson; corticosteroides; ciclosporina; etanercept; apósitos.

Abstract

Toxic epidermal necrolysis is a serious dermatological entity associated with multiple organ failure and high mortality. The most frequent etiology is related to the use of drugs. It begins with a prodromal picture, followed by a rash consisting of erythematous or erythematous-violaceous macules and plaques that progress to multiple blisters, leaving extensive denuded areas and mucosal involvement. It requires multidisciplinary management in the intensive care unit that includes the services of Dermatology, Internal Medicine, Critical Medicine, Plastic Surgery, Emergencies and Anesthesiology. The management of this disease is based on life support measures and targeted pharmacological treatment. Avoiding complications is a priority to improve survival.

KEYWORDS: Toxic epidermal necrolysis; Lyell syndrome; Stevens-Johnson syndrome; Corticosteroids; Cyclosporine; Etanercept; Dressings.

¹ Departamento de Medicina Interna, UMAE núm. 14 Adolfo Ruiz Cortines, Instituto Mexicano del Seguro Social, Veracruz, Veracruz, México.

² Departamento de Medicina Interna, Hospital General de Comitán María Ignacia Gandulfo, Comitán, Chiapas, México.

³ Departamento de Emergencias, HGR-1 José María Morelos y Pavón, Instituto Mexicano del Seguro Social, Chihuahua, Chihuahua, México.

⁴ Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital General San Juan del Río, Querétaro, México.

⁵ Departamento de Alergia e Inmunología Clínica, Hospital Ángeles Roma, Ciudad de México.

⁶ Departamento de Dermatología, Médica Árbol de la vida, Metepec, Estado de México, México.

⁷ Departamento de Medicina Interna, Hospital General Regional 2 El Marqués, Instituto Mexicano del Seguro Social, Querétaro, México.

⁸ Jefa del Departamento de Dermatología, Hospital Juárez de México, Ciudad de México.

Recibido: octubre 2021

Aceptado: agosto 2022

Correspondencia

Cesar Daniel Alonso Bello
cesar_alonso86@hotmail.com

Este artículo debe citarse como:

Guerrero-Martínez MD, Zamorano-León CA, Soto-Estrada M, Bautista-Aguilar GA, Mendiola-Villalobos C, Deloya-Tomas E, Pérez-Nieto OR, Alonso-Bello CD, Serrano-Vásquez IC, Phinder-Puente ME, Jiménez-Vázquez AJ, Puebla-Miranda M. Necrólisis epidérmica tóxica. Dermatol Rev Mex 2023; 67 (4): 501-517.

ANTECEDENTES

La necrólisis epidérmica tóxica es una enfermedad que representa una urgencia dermatológica con complicaciones multisistémicas y potencialmente letal. Además de la piel, los órganos más frecuentemente afectados son el riñón y el pulmón. La causa se relaciona con la administración de fármacos y en menor proporción con infecciones, factores inmunológicos, ambientales y hematooncológicos.

Habitualmente, la necrólisis epidérmica tóxica inicia con un cuadro prodrómico con fiebre, rinorrea, seguido de exantema comúnmente simétrico constituido por máculas eritemato-violáceas que progresan a múltiples ampollas, dejando extensas áreas con erosiones, con daño de las mucosas, principalmente la oral y ocular.

Para su abordaje se requiere un manejo multidisciplinario, preferentemente en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), comandado por especialistas en Dermatología y Medicina Crítica. El manejo de esta enfermedad se basa en suspender el fármaco causante, medidas de soporte orgánico, que pueden incluir ventilación mecánica, soporte renal, nutricional, hemodinámico y restauración de la barrera cutánea. Los fármacos más prescritos son: ciclosporina, gammaglobulina intravenosa (IgG) e inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α).

EPIDEMIOLOGÍA

La necrólisis epidérmica tóxica tiene incidencia de 1 a 6 casos por millón de personas al año en Europa y Estados Unidos. El síndrome de Stevens-Johnson ocurre con mayor frecuencia que la necrólisis epidérmica tóxica en relación 3:1.¹ Tiene mayor incidencia en población negra y asiática en comparación con caucásicos. La media de mortalidad en Estados Unidos es del 4.8% en casos de síndrome de Stevens-Johnson, del 19.4% en síndrome de

Stevens-Johnson-necrólisis epidérmica tóxica y del 14.8% en necrólisis epidérmica tóxica. En América Latina y México no se cuenta con un registro institucional oficial de necrólisis epidérmica tóxica; sin embargo, existen reportes y series de casos.

Un estudio epidemiológico determinó una asociación significativa entre síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica y diagnóstico preexistente de depresión, lupus eritematoso sistémico, neumonía y enfermedad renal crónica.² Otras condiciones predisponentes incluyen infección por VIH, neoplasias predominantemente hematológicas, radioterapia, colagenopatías, exposición a luz ultravioleta, consumo de cocaína e inmunosupresión.³

CAUSA

Se sabe que la necrólisis epidérmica tóxica puede ser desencadenada principalmente por consumo de fármacos; sin embargo, existen otras causas, como las infecciones, procesos autoinmunitarios, incluso formar parte de un síndrome paraneoplásico. Los fármacos corresponden a un 80% de los casos, estando implicados diversos grupos de medicamentos. Desde 1995 se conoce la aparición de la enfermedad posterior a la exposición con carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, antiinflamatorios no esteroideos (AINES) del tipo oxicam, alopurinol y cefalosporinas. Debido a lo anterior, se continuó el estudio de otros fármacos, encontrando unos de alto riesgo, entre los que destaca la lamotrigina y la nevirapina. Como riesgo intermedio se nombra al grupo de los macrólidos, lo que debe tenerse en cuenta, ya que se prescriben con frecuencia.⁴ Es de relevancia la mención del pantoprazol como medicamento de sospecha dentro del grupo de los inhibidores de la bomba de protones. A su vez, existen fármacos con baja probabilidad de producir la necrólisis epidérmica tóxica, entre los que están la sertralina y tramadol. Además, un tiempo de exposición menor a 4 semanas se

relaciona con mayor riesgo de padecer necrólisis epidérmica tóxica.⁵⁻⁸

Intervienen diferencias genéticas entre poblaciones étnicas en síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica inducida por medicamentos. En población asiática se han identificado fuertes vínculos entre medicamentos y alelos HLA específicos como el HLA-B*15:02 y HLA-B*58:01 que están estrechamente asociados con síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica inducido por carbamazepina y alopurinol, respectivamente.²

La FDA recomienda la tipificación del HLA-B1502 en la población asiática o sus descendientes de forma previa al inicio del tratamiento con carbamazepina en miras de evitar estas reacciones adversas.⁹

FISIOPATOLOGÍA

La comprensión de la enfermedad ha ido evolucionando de acuerdo con los descubrimientos realizados desde su primera descripción. Algunos de los factores que predisponen a la aparición del cuadro son los genéticos, como el antígeno leucocitario humano (HLA); se han encontrado variantes de éste en los alelos asociados con necrólisis epidérmica tóxica, particularmente en algunas etnias.^{10,11,12}

- Hasta el momento, se reconoce que existe disregulación linfocitaria por la alteración en la traducción de señales por parte del linfocito T. Se ha demostrado existencia de complejos antígeno-anticuerpos, proponiendo tres mecanismos de producción de la enfermedad:^{13,14}
- Hapteno-prohapteno: la mayor parte de los fármacos actúan como prohaptenos que se unen a proteínas con capacidad antigénica (haptenos), formando un com-

plejo con el HLA, para ser captado por las células presentadoras de antígenos, reacción que culmina con la activación del linfocito T.

- Interacción directa: no todos los medicamentos necesitan una proteína transportadora, en su lugar, forman unión directa con el HLA o bien con los receptores del linfocito T, desencadenando la enfermedad.
- Polimorfismos del HLA: la molécula del fármaco se une con alguna de las variantes HLA, ubicadas en la zona del receptor correspondiente, estimulando la formación de péptidos endógenos alterados con la capacidad de activar al linfocito T y manifestar la enfermedad.

Una vez activado el linfocito T, los CD8 tienden a concentrarse en las ampollas y la epidermis, los CD4 infiltran la dermis y el TNF- α e interferón gamma (IF- γ) activan a los linfocitos *Natural Killer* (NK) generando daño directo.¹⁴ El modelo del FAS-FASL es una vía de señalización que culmina en apoptosis de queratinocitos. Se ha encontrado que los pacientes con necrólisis epidérmica tóxica tienen altas concentraciones de FASL, además, se ha identificado una forma soluble del FASL (FASLs) capaz de inducir apoptosis en células epidérmicas.^{13,15} Los linfocitos T CD8 y NK liberan diversas enzimas potencialmente tóxicas para la epidermis (**Figura 1**), las de mayor relevancia son la granzima B, presentes en el líquido de las ampollas. Las concentraciones altas de granzima se correlacionan con la actividad y gravedad de la enfermedad, pero no son marcador específico de necrólisis epidérmica tóxica debido a que también están elevadas en otros padecimientos cutáneos.^{12,13,14}

Recientemente se acuñó el término de necroptosis para explicar la muerte de los queratinocitos. Una vez que se han activado las rutas infla-

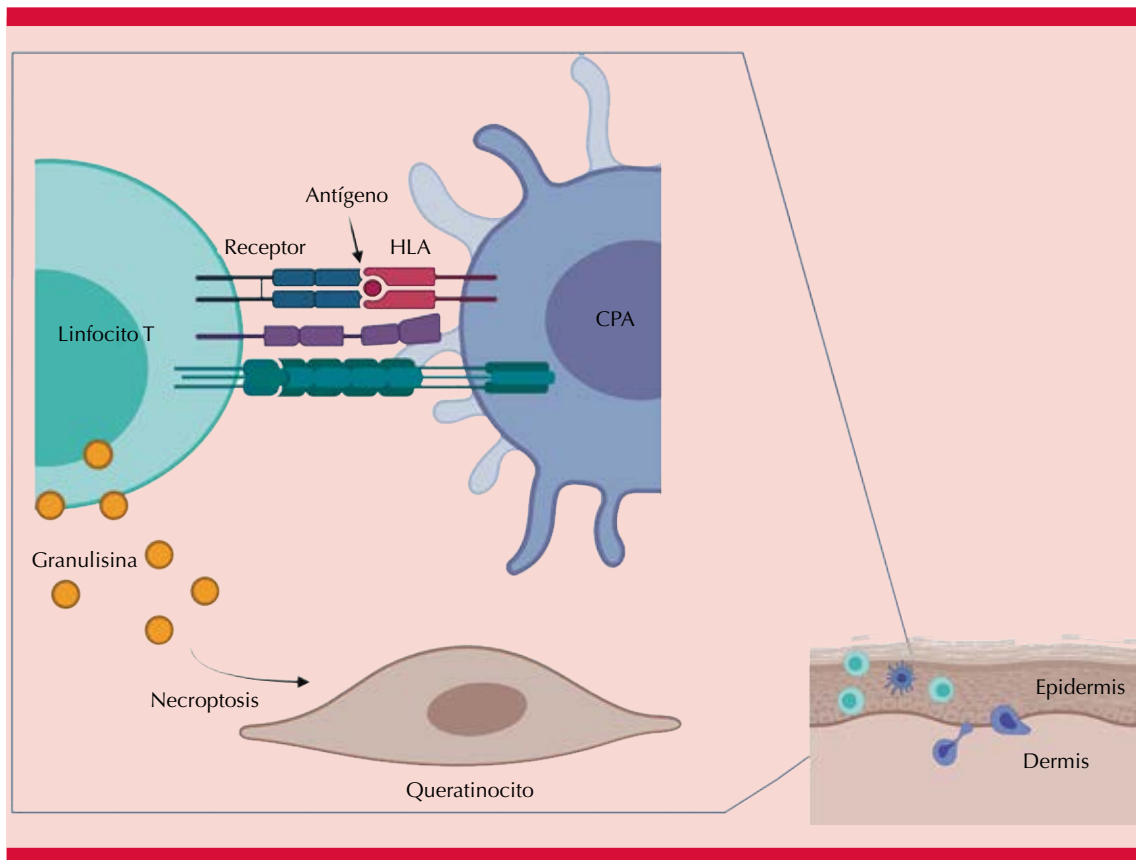


Figura 1. Fisiopatología de la necrólisis epidérmica tóxica. Interacción del linfocito T con la célula presentadora de antígenos (CPA), la unión del receptor del linfocito T con el HLA y el antígeno (fármaco, agente infeccioso, etc.) provoca la activación del linfocito T para liberar granulinsina que ocasiona daño directo al queratinocito (necroptosis).

Creado con BioRender.com

matorias, los monocitos expresan annexina-1 (ANN1), que interactúa con el receptor 1 del péptido formilo (FPR1) presente en los queratinocitos, formando un necrosoma, compuesto por una cinasa que se une al receptor 1 (RIP1) y otra al receptor 3 (RIP3). Este complejo se liga con la cinasa similar a la cinasa de linaje mixto (MLKL) para finalmente ser fosforilada e inducir la muerte de los queratinocitos. Sin embargo, esta reacción puede ser bloqueada por la necrostatina-1, que es un inhibidor selectivo de la RIP1. Las concentraciones séricas elevadas de RIP3 se asocian con la actividad aguda de la enfermedad.¹³

Se ha demostrado que la quimiocina CCL-27 sérica correlaciona con la actividad de la enfermedad debido a que favorece la migración del linfocito T hacia la piel. La IL-15 interviene en la liberación de $\text{TNF-}\alpha$ y otras citocinas proinflamatorias, por lo que también se relaciona con la gravedad de la enfermedad.^{13,14}

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El curso clínico característico de la necrólisis epidérmica tóxica tiene tres fases: periodo prodrómico, periodo de necrólisis y periodo de reepitelización.

El periodo prodrómico inicia con síntomas generales de fiebre, tos, rinorrea, conjuntivitis, anorexia y malestar general. La duración de esta fase es de 48 a 72 horas, pero puede prolongarse semanas.^{15,16}

La necrólisis de mucosas ocurre en el 90 al 95% de los casos. Las lesiones mucosas se asientan por orden de frecuencia a nivel ocular, oral y genitourinario y más raramente en la nariz, el esófago, la tráquea y los bronquios. En más de la mitad de los pacientes existe afectación de tres mucosas simultáneas, es rara la afectación única (sólo un 15% de los pacientes). La mucositis precede a las lesiones de la piel por unos pocos días hasta en una tercera parte de los casos.¹⁷

En la piel se observan máculas eritemato-purpúricas confluentes en el tronco y la cara que se extienden rápidamente a todo el cuerpo.¹⁶ Las máculas evolucionan a ampollas flácidas que adquieren un color grisáceo y son de contenido seroso o serohemático que se rompen fácilmente y dejan extensas áreas denudadas. (**Figura 2 y Cuadro 1**).¹⁸ En las zonas eritematosas la epidermis se desprende fácilmente al roce o con la presión digital (signo de Nikolsky positivo). El signo de Asboe-Hansen es positivo y consiste en el aumento periférico del tamaño de la ampolla al presionar verticalmente sobre la superficie de la misma. El desprendimiento de la piel puede durar 5 a 7 días.¹⁰

El periodo de reepitelización dura una a tres semanas, en este periodo las lesiones comienzan a sanar a través de la reepitelización por la migración de los queratinocitos de su reservorio en los folículos pilosos, con recuperación en tres semanas. Puede ocurrir, como secuela, hiperpigmentación residual, distrofia de la uña y pérdida difusa de cabello, así como sinequias vaginales, sinequias conjuntivales, entropión y ceguera.¹⁷

Las complicaciones oculares son muy frecuentes, pueden causar conjuntivitis purulenta, fotofobia



Figura 2. Piel denudada en una extensión mayor al 70% de superficie corporal.

y queratitis y pueden llegar a pérdida de la visión. En la boca se asocia con mucositis. La afectación vulvovaginal o la balanopostitis pueden conducir a retención urinaria y estenosis vaginal o del canal vaginal.¹⁹

HISTOPATOLOGÍA

La biopsia de piel perilesional puede apoyar o excluir el diagnóstico clínico de necrólisis epidérmica tóxica. Los hallazgos histológicos incluyen apoptosis extensa de queratinocitos con separación de la epidermis de la dermis en la unión dermoepidérmica y formación de ampollas subepidérmicas, así como escaso infiltrado dérmico mononuclear. En etapas tempranas se observan queratinocitos necróticos dispersos en

Cuadro 1. Diferencias clínicas del espectro clínico entre síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica

Enfermedad	Superficie corporal afectada	Afección a las mucosas	Lesiones características
Síndrome de Stevens-Johnson	Menor del 10%	Poco, regularmente la mucosa oral	Máculas y placas Diámetro variable Eritematosas Eritematosvioláceas Focos necróticos Escasas ampollas de pequeño diámetro (no de forma habitual)
Síndrome de sobreposición síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica	10-30%	Moderado	Mismas del síndrome de Stevens-Johnson, con mayor número de ampollas de diámetro variable
Necrólisis epidérmica tóxica	Mayor del 30%	Intenso Puede afectar más de dos mucosas	Predominantemente ampollas Extensas áreas de exulceración dolorosas

la capa inferior de la epidermis, que se semejan histológicamente al eritema multiforme mayor con queratinocitos necróticos diseminados en la epidermis con vacuolización de las células de la capa basal.

En la necrólisis epidérmica tóxica establecida se observa necrosis de queratinocitos de espesor completo, con formación de ampollas subepidérmicas. Esta necrosis epidérmica extensa sirve para el diagnóstico diferencial con eritema multiforme que muestra menos necrosis y tiene cambios de predominio en la capa basal. En etapas tardías hay necrosis extensa confluyente de toda la epidermis, ampollas subepidérmicas e infiltrado inflamatorio en la dermis.²⁰

Los criterios para síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica proponen que se vean al menos diez queratinocitos necróticos con un aumento de 200x. En la dermis superior, el infiltrado inflamatorio perivascular y la exocitosis son mínimos a ausentes. El síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica tiende a mostrar menos inflamación que en el eritema multiforme mayor.²¹

Es evidente la gravedad de la enfermedad, por lo que actualmente, la escala validada para prede-

Cuadro 2. Índice SCORTEN

Ítems	Puntos
Edad mayor de 40 años	1
Enfermedad maligna previa	1
Frecuencia cardíaca mayor de 120 lpm	1
Superficie corporal afectada mayor del 10%	1
Urea sérica mayor de 28 mg/dL	1
Bicarbonato menor de 20 mEq/L	1
Glucosa sérica mayor de 252 mg/dL	1

Puntuación	Mortalidad (%)
0-1	3.2
2	12.1
3	35.8
4	58.3
> 5	90

cir la mortalidad por necrólisis epidérmica tóxica es el SCORTEN (**Cuadro 2**). Se recomienda hacer el cálculo el día del ingreso y posteriormente al tercer día de su estancia hospitalaria, con esto se logra realizar la máxima predicción de la tasa de mortalidad. Se trata de un índice que incluye un total de siete factores, otorgando un punto a cada uno y sumando sólo los que sí tenga el paciente.^{14,22}

En 2019, se propuso el ABCD-10 como predictor de mortalidad, debido a que se ha evidenciado que el índice SCORTEN puede sobreestimar la mortalidad.

Es útil para identificar si el paciente es apto para recibir terapia intensiva con un puntaje mayor de 3 o si debe permanecer en hospitalización en aislamiento.²³

Los parámetros evaluados y el porcentaje de mortalidad predicho se explican en el **Cuadro 3**.

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

El diagnóstico de necrólisis epidérmica tóxica puede ser sumamente difícil sobre todo en quienes no puede realizarse una historia clínica completa que incluya antecedentes de administración reciente de medicamentos.²² Los diagnósticos diferenciales incluyen otras enfermedades principalmente de tipo descamativas y exfoliativas, como el síndrome de piel escaldada, eritema multiforme y pustulosis exantemática generalizada aguda; además de enfermedades ampollosas, como el eritema multiforme ampolloso, dermatosis lineal por IgA, pénfigo paraneoplásico y penfigoide ampolloso.^{8,17,24}

El eritema multiforme menor se caracteriza por lesiones en diana típicas o atípicas de predominio acral y simétrico con ausencia de afectación

mucosa; la mayoría de los casos comúnmente tienen el antecedente de alguna infección bacteriana. En el síndrome de piel escaldada no hay mucositis o *peeling* epidérmico.²⁵ La pustulosis exantemática aguda generalizada es una reacción inducida por fármacos que típicamente se manifiesta con fiebre, eritema edematoso y pústulas estériles. Puede ocurrir afectación no erosiva de las membranas mucosas, al igual que las ampollas y las lesiones en forma de diana. En los estudios histológicos pueden verse pústulas intraepidérmicas, edema papilar y queratinocitos necróticos focales.²⁶

Otro diferencial de necrólisis epidérmica tóxica es la erupción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), que puede ser evidente con edema facial, una erupción morbiliforme e incluso ampollas a tensión y erosiones labiales.²⁷

El reconocimiento rápido de una reacción grave a un fármaco y la retirada del fármaco culpable suele ser la acción terapéutica más importante. Alternativamente, el retraso en el inicio de un tratamiento específico contra una enfermedad diagnosticada erróneamente como una erupción farmacológica podría ser perjudicial.²⁸

Por todo lo anterior la historia clínica adecuada y profunda en el abordaje desde el primer contacto con el paciente es esencial y marca la diferencia en el pronóstico y evolución de la enfermedad.^{29,30}

Cuadro 3. Índice ABCD-10

ABCD-10	Puntaje	Mortalidad (%)
Edad: > 50 = 1 punto	0	2.3
Superficie corporal > 10% = 1 punto	1	5.4
HCO ₃ < 20 mmol/L = 1 punto	2	12.3
Cáncer = 2 puntos	3	25.5
Diálisis previo a ingreso	4	45.7
	5	67.4
	6	83.6

TRATAMIENTO

El manejo de los pacientes con necrólisis epidérmica tóxica requiere un abordaje multidisciplinario enfocado en los cuidados generales de la piel, soporte multiorgánico y la terapia farmacológica dirigida a limitar la respuesta inmunitaria e inflamatoria. El tratamiento se basa en retirar el fármaco causante, medidas de soporte para el paciente en la unidad de cuida-

dos intensivos similares a las de pacientes con quemaduras y prevención de secuelas.

Hasta ahora no hay un tratamiento farmacológico específico. El tratamiento se basa en recomendaciones tomadas de los resultados de ensayos clínicos pequeños, series y reportes de casos.

Soporte multiorgánico

El paciente con necrólisis epidérmica tóxica tiene riesgo elevado de insuficiencia orgánica múltiple, por lo que se recomienda ser tratado en la UCI, tomando en cuenta escalas como SCORTEN y ABCD-10; particularmente en una unidad de atención para pacientes quemados. Debido a que las disfunciones más frecuentes son la respiratoria y renal, podría ser necesaria la oxigenoterapia y estrategias de ventilación mecánica invasiva, fluidoterapia, diuréticos y terapia de reemplazo renal.

Durante la hospitalización debe priorizarse el manejo del dolor, utilizando analgésicos fuertes como los derivados de la morfina, paracetamol y estrategias de analgesia multimodal para minimizar sus efectos indeseables.²¹ Debido a que una de las complicaciones graves es la infección y el choque séptico, deberá mantenerse adecuada perfusión tisular con inicio de vasopresor de manera temprana y valorar cuidadosamente la fluidoterapia, ya que la depleción de volumen y la sobrecarga de líquidos se asocian con mayor mortalidad.³¹ El vasopresor de elección es la norepinefrina; sin embargo, no todos los pacientes con necrólisis epidérmica tóxica ameritarán vasopresor o se presentarán en estado de choque.³² Al momento no existe una solución cristaloide preferencial que repercuta en el desenlace del paciente; sin embargo, es necesario valorar frecuentemente el estado de volemia, así como la respuesta y tolerancia a fluidos intravenosos debido a que existe una gran cantidad de pérdidas insensibles, deben mantenerse volúmenes urinarios altos.³³ El

tratamiento antibiótico profiláctico no está recomendado, no disminuye la mortalidad, al ser una farmacodermia se debe tener extremo cuidado en los fármacos administrados al paciente, sin embargo están indicados cultivos de las lesiones a su ingreso y cada 48 horas. Es indicación de tratamiento antibiótico; hallazgos en las lesiones evidentes de infección, leucocitosis, deterioro hemodinámico del paciente, hipotermia súbita. El tratamiento antibiótico debe otorgar cobertura contra bacterias gramnegativas, grampositivas y anaerobios.³⁴

En pacientes con necrólisis epidérmica tóxica debe vigilarse la creatinina sérica (Cr) y la uresis horaria en pacientes graves para establecer el diagnóstico de lesión renal aguda lo antes posible en caso de que ocurra. En pacientes con oliguria o anuria a pesar de reanimación adecuada puede recomendarse un reto de furosemida para establecer el riesgo de requerir terapia de reemplazo renal. Las indicaciones para la terapia de sustitución renal son hipercalemia y acidosis metabólica resistentes a tratamiento y sobrecarga de fluidos 10% del peso corporal total.³⁵ La administración de diuréticos y bicarbonato podría evitar la necesidad de sustitución renal y aminorar la acidosis metabólica.³⁶

Los pacientes que requieran ventilación mecánica invasiva deben ser tratados con metas de protección pulmonar, volumen tidal (Vt) bajo y monitoreo de presión meseta y presión de distensión alveolar. Se recomienda evitar la sedación innecesaria y realizar protocolos de desvinculación al ventilador tan pronto como sea posible.³⁷

Se sugiere evaluar el riesgo nutricional y abordar tempranamente al paciente con riesgo de desnutrición hospitalaria para disminuir complicaciones como infecciones o incremento en la mortalidad. La nutrición por vía oral o enteral son de elección y la nutrición parenteral debe reservarse para pacientes que no alcancen las

metas calóricas y proteicas por estas vías en un lapso de 3 a 7 días. Debe mantenerse un control de glucosa sérica adecuado con metas entre 110 y 180 mg/dL y evitando la variabilidad glucémica.³⁸

El panel de expertos en síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica recomienda evaluación oftálmica a todos los pacientes, aunque no tengan afectación oftálmica aparente. Esta evaluación debe hacerse al ingreso y cada 24 horas.

El trasplante de membrana amniótica es una opción que ha demostrado mitigar complicaciones a largo plazo en pacientes con defectos conjuntivales y corneales.

También debe otorgarse a los pacientes lágrimas artificiales 4 veces al día. Los corticosteroides tópicos podrían mejorar el pronóstico visual; acetato de prednisolona al 1% 2 a 6 veces al día.

La afectación oral ocurre en un 93-100% de los pacientes; se manifiesta como dolor, imposibilidad para la ingesta y mala higiene oral. **Figura 3**

Todos los pacientes con necrólisis epidérmica tóxica deben tener evaluación de la cavidad oral al ingreso y cada 24 horas. Deben hacerse lavados con anestésico líquido, otra opción son los agentes revestidores de mucosa, ayudan a reducir el dolor como la película de hidroxipropil methylcelulosa.

Con respecto a los genitales, la afectación sobreviene en un 70% de las mujeres y el 79% de los hombres, con erosión del escroto, pene, labios, vulva, así como disuria, hematuria, retención urinaria y secuelas a largo plazo como estenosis uretral, dispareunia, hemorragia y disfunción eréctil.

Debe realizarse una evaluación al ingreso y cada 24 horas por un ginecólogo, urólogo o



Figura 3. Afección de mucosa oral en la necrólisis epidérmica tóxica.

ambos; aún no se ha estudiado la eficacia de los tratamientos instaurados. Pueden indicarse emolientes y esteroides tópicos. Debe descartarse vulvovaginitis por *Candida*. Pueden insertarse dispositivos vaginales en miras de evitar sinequias.³⁴

Otras medidas complementarias como la protección contra úlceras por presión, tromboprolifaxis y rehabilitación temprana son útiles para evitar mayores complicaciones durante la estancia en la UCI.³⁹

Cuidados de la piel afectada

Una parte fundamental del tratamiento es restaurar la función de la barrera cutánea, enfocado en la reepitelización de la epidermis, lo que contribuye a disminuir las infecciones y pérdida de líquidos. El desbridamiento no ha mostrado

beneficio comparado con manejo conservador. Se sugiere no manipular la ampolla hasta su drenaje espontáneo, manteniendo el tejido intacto con la función de apósito biológico.^{10,12} Deben limitarse los cambios de ropa, usar colchón de aire y vestimenta no adherible. La lisis y el drenaje de flictenas deben realizarse únicamente como medida de confort. Se recomienda lavado suave con agua estéril o clorhexidina diluida. La aplicación de emoliente reduce la pérdida de agua y mejora la reepitelización. Otras opciones son los materiales con impregnación de plata.³⁴

El desbridamiento está indicado cuando se identifican datos de infección debido a que el tejido necrótico residual favorece la colonización de patógenos.^{9,11}

El uso de apósitos está enfocado a mantener la zona denudada lo más estéril posible y se sugiere utilizar aquéllos que no requieran recambios frecuentes, en miras de evitar la manipulación. El apósito nanocrystalino se encuentra poco accesible en países latinoamericanos, se realiza recambio de aproximadamente cada 7 días. Existen apósitos de origen biológico que permiten menor cantidad de recambios con intervalo de hasta 14 días. Faltan estudios para comparar y corroborar la efectividad de la variedad de apósitos disponibles.^{10,14}

Tratamiento sistémico

La administración de tratamientos sistémicos continúa siendo controvertida por la falta de ensayos clínicos controlados con distribución al azar y por la gran variedad de dosis y posología de los fármacos administrados.

La ciclosporina a dosis de 3 mg/kg al día, durante 10 días y reducción gradual mensual demostró en un estudio disminución de la tasa de mortalidad y progresión de la enfermedad.⁴⁰ La tendencia de este fármaco se inclina a buenos resultados clínicos, con disminución de la

mortalidad y reducción de la extensión de la enfermedad, así como la reducción en los días de reepitelización e incluso puede ser superior comparado con otras terapias como los corticosteroides y la gammaglobulina humana.^{30,41-45}

El uso de la gammaglobulina humana es otra terapia con alto costo y poca evidencia que respalde su efectividad, sin efecto significativo en la mortalidad en comparación con otras terapias como la ciclosporina y los corticosteroides.^{30,45,46,47} En una revisión se encontró que la administración de esteroide sistémico en combinación con gammaglobulina intravenosa se asoció con menor riesgo de mortalidad en comparación con otros fármacos.⁴⁸ Por lo anterior su administración como monoterapia es cuestionable.

La prescripción de corticosteroides sistémicos es controvertida; su administración ha demostrado disminución en la mortalidad; sin embargo, a dosis altas y por periodos prolongados se ha relacionado con incremento en el riesgo de infecciones, complicaciones sistémicas y retraso en el tiempo de la reepitelización.^{12,44,49,50} No obstante, cuando se han administrado de forma temprana y por periodos cortos han mostrado menor incidencia de infecciones y poca interferencia a la cicatrización, siendo una terapia útil en escenarios de bajos recursos.^{10,12,45,51-53} La administración temprana de dexametasona a dosis de 1.5 mg/kg al día consecutivamente durante tres días tan pronto como se establezca el diagnóstico ha sido un protocolo sugerido basado en un estudio que obtuvo buenos resultados.⁵⁴

En 2021 se realizó un metanálisis que concluyó que la ciclosporina y la combinación de gammaglobulina con corticosteroide puede disminuir la mortalidad en los pacientes con necrólisis epidérmica tóxica.⁵⁵

Los inhibidores del TNF- α son una terapia prometedora, su estudio está limitado a series y

reportes de casos. El etanercept e infliximab han demostrado ser seguros y eficaces con baja tasa de efectos adversos. Se requieren más ensayos clínicos para poder recomendar su administración sobre otros fármacos.^{10,12,50,56-59} El **Cuadro 4** expone las dosis recomendadas de los fármacos más prescritos para el tratamiento de la necrólisis epidérmica tóxica.

Otras terapias estudiadas para el tratamiento de la necrólisis epidérmica tóxica carecen de evidencia suficiente para poder establecer una recomendación, entre las que se incluyen la plasmaféresis y talidomida.

COMPLICACIONES

La principal causa de mortalidad son las infecciones cutáneas, principalmente causadas por bacterias del género *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*.⁶⁰ En un estudio realizado en Suiza, se reportó infección en el 91.7% de los pacientes, de los cuales el 62.5% desarrolló septicemia, encontrando hallazgos bacterianos similares con *Staphylococcus aureus* en un 27.7% y *Pseudomonas aeruginosa* en un 10.9%, mientras que hasta un 41.6% tuvieron más de dos gérmenes aislados en el cultivo.⁶¹

En 2019, se desarrolló el sistema de puntuación *Bacteremia Risk Score*, que evalúa la existencia de hemoglobina 10 g/dL, enfermedad cardiovascular y más del 10% superficie corporal afectada al momento del ingreso. La hipotermia y procalcitonina mayor de 1 ng/L ayudan a detectar oportunamente la bacteriemia; en este estudio se

concluyó que el microorganismo más aislado en el 28% de los casos era *A. baumannii*.⁶²

La afección de las mucosas puede involucrar la nariz, la boca y la faringe hasta en más del 90%, pudiendo llegar a extenderse en su totalidad de la vía aérea o del sistema digestivo.^{39,56} Las lesiones de la vía aérea pueden producir síntomas como disnea, disfonía, odinofagia y disfagia. Múltiples lesiones pueden producir obstrucción de la vía aérea, lo que se ha relacionado de manera importante con la aparición de neumonía.⁶³ Las manifestaciones pulmonares están presentes hasta en un 40% en la fase aguda de la enfermedad,⁶⁴ siendo parte del espectro clínico de necrólisis epidérmica tóxica. En el 44.4% de casos obligan al soporte ventilatorio mecánico,⁶⁵ lo cual representa otro factor asociado con mortalidad en pacientes con necrólisis epidérmica tóxica; incluso 1 de cada 4 pacientes requieren soporte ventilatorio, en especial aquéllos con lesiones en el epitelio bronquio-alveolar, teniendo que ser cautelosos en la programación de la ventilación mecánica para evitar mayor daño inducido por el ventilador o bien cuando las lesiones pueden causar cuadros obstructivos por obliteración de las vías aéreas inferiores.⁶⁶

Las complicaciones derivadas de la afección a la mucosa del sistema digestivo a pesar de ser poco frecuentes tienen un fuerte efecto en la calidad de vida de los pacientes con necrólisis epidérmica tóxica, dificultando la nutrición de estos pacientes con altos requerimientos calóricos. La estenosis esofágica, las úlceras intestinales o incluso la perforación intestinal son algunas complicaciones reportadas.^{30,67}

Cuadro 4. Estrategias farmacológicas para el tratamiento de la necrólisis epidérmica tóxica

Ciclosporina	3-4 mg/kg al día vía oral repartido en 2 dosis al día durante 10 días y posterior reducción gradual en 4 semanas
Corticosteroides	Dexametasona 1.5 mg/kg al día en pulso intravenoso para 30-60 minutos o dosis equivalente de metilprednisolona durante 3 días
Gammaglobulina	1 g/kg al día de forma intravenosa durante 3 días (se recomienda en conjunto con corticosteroide)

El riñón es otro órgano implicado de forma frecuente;⁶⁸ sin embargo, múltiples factores pueden estar presentes en un mismo paciente y contribuir a la lesión renal aguda; los mediadores inflamatorios, la inestabilidad hemodinámica, la sobre-reanimación hídrica son sólo algunos de ellos.³⁵ La severidad de la lesión renal aguda de acuerdo con el sistema de clasificación KDIGO, en especial en estadios 2 y 3, tiene buen rendimiento predictor de mortalidad en pacientes con necrólisis epidérmica tóxica.⁶⁹ Un estudio retrospectivo encontró hasta un 20.8% de afección renal entre pacientes con necrólisis epidérmica tóxica; la proteinuria y hematuria fueron las manifestaciones clínicas más encontradas en un 28.3 y 32.6%, respectivamente.⁷⁰ Las alteraciones electrolíticas también se reportan como una de las principales complicaciones; la hipocalcemia, hiponatremia e hipocalemia son las mencionadas con más frecuencia.^{70,71}

Las complicaciones oftalmológicas pueden ocurrir hasta en un 50 al 90%, produciendo lesiones con pérdida del epitelio corneal y formación de pseudomembranas que sin detección y tratamiento oportuno pueden desencadenar pérdida irreversible de la agudeza visual y mala calidad de vida para los pacientes.^{72,73}

También es posible la aparición de úlceras corneales, queratitis, ojo seco, por lo que deben ser tratados con gotas lubricantes y recibir valoración oftalmológica inmediata para un tratamiento específico si así lo requiriera.⁶⁷ La mucosa del área genital es otro sitio con afección frecuente. En el caso de mujeres puede manifestarse como vaginitis erosiva o ulcerativa, bullas vulvares o incluso sinequias vaginales de forma aguda y a largo plazo estenosis del introito que provoca dispareunia y sangrado poscoital. La administración de corticosteroides intravaginales puede aminorar dichas secuelas.⁷⁴ Las complicaciones a largo plazo de estos pacientes deben llevar un manejo multidisciplinario que

pueda mejorar la calidad de vida de los pacientes sobrevivientes.⁷⁵

CONCLUSIONES

La necrólisis epidérmica tóxica es una urgencia dermatológica potencialmente fatal y con alto riesgo de complicaciones locales y sistémicas.

Por lo que es imperativo el reconocimiento temprano de la dermatosis y el retiro del fármaco desencadenante. Deben iniciarse a la brevedad las medidas de soporte multiorgánico debido a que al día de hoy no existe evidencia significativa de un tratamiento específico; por lo que el diagnóstico temprano, el retiro del fármaco y el soporte multiorgánico son la piedra angular del tratamiento de esta enfermedad.

El tratamiento multidisciplinario y el manejo en la UCI son decisivos para el pronóstico del paciente, así como una vigilancia ulterior al cuadro agudo debido a que los pacientes tienen mayor mortalidad (hasta del 50% en el primer año).

REFERENCIAS

1. Hsu DY, Brieve J, Silverberg NB, Silverberg JI. Morbidity and mortality of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in United States Adults. *J Invest Dermatol* 2016; 136 (7): 1387-1397. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2016.03.023>.
2. Martínez S, Gómez M, Ocampo J. Actualidades en farmacodermias severas: síndrome de Stevens- Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET). *Gac Med Mex* 2015; 151: 777-87.
3. Dodiuk-Gad RP, Chung WH, Valeyrie-Allanore L, Shear NH. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: an update. *Am J Clin Dermatol* 2015; 16 (6): 475-493. doi:10.1007/s40257-015-0158-0.
4. Pejčić AV. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis associated with the use of macrolide antibiotics: a review of published cases. *Int J Dermatol* 2021; 60 (1): 12-24. doi:10.1111/ijd.15144.
5. Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, Naldi L, Halevy S, Bouwes JN, Sidoroff A, Schneck J, Roujeau JC, Flahault A. 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 (1): 35-44. doi: 10.1038/sj.jid.5701033.
6. Mockenhaupt M. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: clinical patterns, diagnostic considerations, etiology, and therapeutic management. *Semin Cutan Med Surg* 2014; 33 (1): 10-16. doi:10.12788/j.sder.0058.
 7. Gupta LK, Martin AM, Agarwal N, D'Souza P, et al. Guidelines for the management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: An Indian perspective. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2016; 82 (6): 603-625. doi:10.4103/0378-6323.191134.
 8. Creamer D, Walsh SA, Dziwulski P, Exton LS, et al. UK guidelines for the management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in adults 2016. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2016; 69 (6): e119-e153. doi:10.1016/j.bjps.2016.01.034.
 9. Chen Z, Liew D, Kwan P. Real-world efficiency of pharmacogenetic screening for carbamazepine-induced severe cutaneous adverse reactions. *PloS one* 2014; 9 (5): e96990. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0096990>.
 10. McCormack M, Alfrevic A, Bourgeois S, Farrell JJ, et al. HLA-A*3101 and carbamazepine-induced hypersensitivity reactions in Europeans. *N Engl J Med* 2011; 364 (12): 1134-1143. doi:10.1056/NEJMoa1013297.
 11. Khor AH, Lim KS, Tan CT, Kwan Z, et al. HLA-A*31: 01 and HLA-B*15:02 association with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis to carbamazepine in a multiethnic Malaysian population. *Pharmacogenet Genomics* 2017; 27 (7): 275-278. doi:10.1097/FPC.0000000000000287.
 12. Hasegawa A, Abe R. Recent advances in managing and understanding Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *F1000Res* 2020; 9: F1000. doi:10.12688/f1000research.24748.1.
 13. Schneider JA, Cohen PR. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a concise review with a comprehensive summary of therapeutic interventions emphasizing supportive measures. *Adv Ther* 2017; 34 (6): 1235-1244. doi:10.1007/s12325-017-0530-y.
 14. Tanaka M, Suda T, Haze K, Nakamura N, et al. Fas ligand in human serum. *Nat Med*. 1996;2(3):317-322. doi:10.1038/nm0396-317
 15. Chung WH, Wang CW, Dao RL. Severe cutaneous adverse drug reactions. *J Dermatol* 2016; 43 (7): 758-766. doi:10.1111/1346-8138.13430.
 16. Ellender RP, Peters CW, Albritton HL, Garcia AJ, Kaye AD. Clinical considerations for epidermal necrolysis. *Ochsner J* 2014; 14 (3): 413-7.
 17. Zavala S, O'Mahony M, Joyce C, Baldea AJ. How Does SCORTEN Score? *J Burn Care Res* 2018; 39 (4): 555-561. doi:10.1093/jbcr/irx016.
 18. Saeed H, Mantagos IS, Chodosh J. Complications of Stevens-Johnson syndrome beyond the eye and skin. *Burns* 2016; 42 (1): 20-27. doi:10.1016/j.burns.2015.03.012.
 19. Quinn AM, Brown K, Bonish BK, Curry J, Gordon KB, Sinacore J, Gamelli R, Nickoloff BJ. Uncovering histologic criteria with prognostic significance in toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol* 2005; 141 (6): 683-7. doi: 10.1001/archderm.141.6.683.
 20. Orime M. Immunohistopathological findings of severe cutaneous adverse drug reactions. *J Immunol Res* 2017; 2017: 6928363. doi:10.1155/2017/6928363.
 21. Pisani MA, Devlin JW, Skrobik Y. Pain and delirium in critical illness: An exploration of key 2018 SCCM PADIS Guideline Evidence Gaps. *Semin Respir Crit Care Med* 2019; 40 (5): 604-613. doi:10.1055/s-0039-1698809.
 22. Schwartz RA, McDonough PH, Lee BW. Toxic epidermal necrolysis: Part I. Introduction, history, classification, clinical features, systemic manifestations, etiology, and immunopathogenesis. *J Am Acad Dermatol* 2013; 69 (2): 173.e1-186. doi:10.1016/j.jaad.2013.05.003.
 23. Noe MH, Rosenbach M, Hubbard RA, Mostaghimi A, Cardones AR, Chen JK, Cotliar J, Davis MDP, Dominguez A, Fox LP, Hughey LC, Kaffenberger BH, Kroshinsky D, Kwong BY, Miller DD, Musiek A, Ortega-Loayza AG, Sharon VR, Shinkai K, Summers EM, Wanat KA, Wetter DA, Worswick S, Margolis DJ, Gelfand JM, Micheletti RG. Development and validation of a risk prediction model for in-hospital mortality among patients with Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis-ABCD-10. *JAMA Dermatol* 2019; 155 (4): 448-454. doi: 10.1001/jamadermatol.2018.5605.
 24. Schwartz RA, McDonough PH, Lee BW. Toxic epidermal necrolysis: Part II. Prognosis, sequelae, diagnosis, differential diagnosis, prevention, and treatment. *J Am Acad Dermatol* 2013; 69 (2): 187.e1-204. doi:10.1016/j.jaad.2013.05.002.
 25. Konstantinow A, Mühlbauer W, Balda BR, Ring J. Toxische epidermale Nekrolysen (Arzneimittel-induziertes Lyell-Syndrom). Teil 2: Therapie [Toxic epidermal necrolysis (drug-induced Lyell's syndrome). 2. Treatment]. *Dtsch Med Wochenschr* 2001; 126 (7): 177-179. doi:10.1055/s-2001-11190.
 26. Bachot N, Roujeau JC. Differential diagnosis of severe cutaneous drug eruptions. *Am J Clin Dermatol* 2003; 4 (8): 561-572. doi:10.2165/00128071-200304080-00006.
 27. Darlenski R, Kazandjieva J, Tsankov N. Systemic drug reactions with skin involvement: Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, and DRESS. *Clin Dermatol* 2015; 33 (5): 538-541. doi:10.1016/j.clindermatol.2015.05.005.
 28. Hoetzenecker W, Nägeli M, Mehra ET, Jensen AN, et al. Adverse cutaneous drug eruptions: current understanding. *Semin Immunopathol* 2016; 38 (1): 75-86. doi:10.1007/s00281-015-0540-2.
 29. Harr T, French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2010; 5: 39. doi:10.1186/1750-1172-5-39.
 30. Papp A, Sikora S, Evans M, Song D, et al. Treatment of toxic epidermal necrolysis by a multidisciplinary team. A review of literature and treatment results. *Burns* 2018; 44 (4): 807-815. doi:10.1016/j.burns.2017.10.022.
 31. Nieto-Pérez OR, Sánchez-Díaz JS, Solórzano-Guerra A, Márquez-Rosales E, et al. Fluidoterapia intravenosa guiada

- por metas. *Med Int Mex.* 2019; 35 (2): 235-250. <https://doi.org/10.24245/mim.v35i2.2337>.
32. Permpikul C, Tongyoo S, Viarasilpa T, Trainarongsakul T, Chakorn T, Udompanturak S. Early use of norepinephrine in septic shock resuscitation (CENSER). A randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 199 (9): 1097-1105. doi:10.1164/rccm.201806-1034OC.
 33. Perez Nieto OR, Wong A, Lopez Fermin J, Zamarron Lopez EI, et al. Aiming for zero fluid accumulation: First, do no harm. *Anaesthesiol Intensive Ther* 2021; 53 (2): 162-178. doi:10.5114/ait.2021.105252.
 34. Seminario-Vidal L, Kroshinsky D, Malachowski SJ, Sun J, Markova A, Beachkofsky TM, Kaffenberger BH, Ergen EN, Mauskar M, Bridges A, Calhoun C, Cardones AR, Chen ST, Chodosh J, Cotliar J, Davis MDP, DeNiro KL, Dominguez AR, Eljure-Téllez J, Femia A, Fox LP, Guda A, Mitchell C, Mostaghimi A, Ortega-Loayza AG, Owen C, Pasieka H, Rahnama-Moghadam S, Saeed HN, Saunderson RB, Shanbhag S, Sharon VR, Strowd L, Venkatesh S, Wanat KA, Wetter DA, Worswick S, Micheletti RG. Society of Dermatology Hospitalists supportive care guidelines for the management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in adults. *J Am Acad Dermatol* 2020; 82 (6): 1553-1567. doi:10.1016/j.jaad.2020.02.066.
 35. Pickkers P, Darmon M, Hoste E, Joannidis M, et al. Acute kidney injury in the critically ill: an updated review on pathophysiology and management. *Intensive Care Med* 2021; 47 (8): 835-850. doi:10.1007/s00134-021-06454-7.
 36. Jaber S, Paugam C, Futier E, Lefrant JY, et al. Sodium bicarbonate therapy for patients with severe metabolic acidaemia in the intensive care unit (BICAR-ICU): a multicentre, open-label, randomised controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2018; 392 (10141): 31-40. doi:10.1016/S0140-6736(18)31080-8.
 37. Goligher EC, Dres M, Patel BK, Sahetya S, et al. Lung- and diaphragm-protective ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 202 (7): 950-961. doi:10.1164/rccm.202003-0655CP.
 38. Singer P, Blaser AR, Berger MM, Alhazzani W, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr* 2019; 38 (1): 48-79. doi:10.1016/j.clnu.2018.08.037.
 39. Zhang L, Hu W, Cai Z, Liu J, et al. Early mobilization of critically ill patients in the intensive care unit: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2019; 14 (10): e0223185. doi:10.1371/journal.pone.0223185.
 40. Valeyrie-Allanore L, Wolkenstein P, Brochard L, Ortonne N, et al. Open trial of ciclosporin treatment for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol* 2010; 163 (4): 847-853. doi:10.1111/j.1365-2133.2010.09863.x.
 41. Kirchhof MG, Miliszewski MA, Sikora S, Papp A, Dutz JP. Retrospective review of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis treatment comparing intravenous immunoglobulin with cyclosporine. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71 (5): 941-947. doi:10.1016/j.jaad.2014.07.016.
 42. Roujeau JC, Mockenhaupt M, Guillaume JC, Revuz J. New evidence supporting cyclosporine efficacy in epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2017; 137 (10): 2047-2049. doi:10.1016/j.jid.2017.07.828.
 43. González-Herrada C, Rodríguez-Martín S, Cachafeiro L, et al. Cyclosporine use in epidermal necrolysis is associated with an important mortality reduction: evidence from three different approaches. *J Invest Dermatol* 2017; 137 (10): 2092-2100. doi:10.1016/j.jid.2017.05.022.
 44. Shah R, Chen ST, Kroshinsky D. Use of cyclosporine for the treatment of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol* 2021; 85 (2): 512-513. doi:10.1016/j.jaad.2018.09.063.
 45. Zimmermann S, Sekula P, Venhoff M, Motschall E, et al. Systemic immunomodulating therapies for Stevens-Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol* 2017; 153 (6): 514-522. doi:10.1001/jamadermatol.2016.5668.
 46. Lee HY, Lim YL, Thirumoorthy T, Pang SM. The role of intravenous immunoglobulin in toxic epidermal necrolysis: a retrospective analysis of 64 patients managed in a specialized centre. *Br J Dermatol* 2013; 169 (6): 1304-1309. doi:10.1111/bjd.12607.
 47. Huang YC, Chien YN, Chen YT, Li YC, Chen TJ. Intravenous immunoglobulin for the treatment of toxic epidermal necrolysis: a systematic review and meta-analysis. *G Ital Dermatol Venereol* 2016; 151 (5): 515-524.
 48. Tsai TY, Huang IH, Chao YC, Li H, et al. Treating toxic epidermal necrolysis with systemic immunomodulating therapies: A systematic review and network meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2021; 84 (2): 390-397. doi:10.1016/j.jaad.2020.08.122.
 49. Lerch M, Mainetti C, Terziroli Beretta-Piccoli B. Current perspectives on Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2018; 54 (1): 147-176. doi:10.1007/s12016-017-8654-z.
 50. Grünwald P, Mockenhaupt M, Panzer R, Emmert S. Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis - diagnosis and treatment. *J Dtsch Dermatol Ges* 2020; 18 (6): 547-553. doi:10.1111/ddg.14118.
 51. Schneck J, Fagot JP, Sekula P, Sassolas B, Roujeau JC, Mockenhaupt 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 (1): 33-40. doi:10.1016/j.jaad.2007.08.039.
 52. Das S, Roy AK, Biswas I. A six-month prospective study to find out the treatment outcome, prognosis and offending drugs in toxic epidermal necrolysis from an urban institution in Kolkata. *Indian J Dermatol* 2013; 58 (3): 191-193. doi:10.4103/0019-5154.110826.
 53. Hsu DY, Brieve J, Silverberg NB, Silverberg JI. Morbidity and mortality of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in united states adults. *J Invest Dermatol* 2016; 136 (7): 1387-1397. doi:10.1016/j.jid.2016.03.023.

54. Kardaun SH, Jonkman MF. Dexamethasone pulse therapy for Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Acta Derm Venereol* 2007; 87 (2): 144-148. doi:10.2340/00015555-0214.
55. Torres-Navarro I, Briz-Redón Á, Botella-Estrada R. Systemic therapies for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a SCORTEN-based systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021; 35 (1): 159-171. doi: 10.1111/jdv.16685.
56. 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 (New Rochelle)* 2020; 9 (7): 426-439. doi:10.1089/wound.2019.0977.
57. 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* 2020; 31 (1): 66-73. doi:10.1080/09546634.2019.1577548.
58. Woolridge KF, Boler PL, Lee BD. Tumor necrosis factor alpha inhibitors in the treatment of toxic epidermal necrolysis. *Cutis* 2018; 101 (1): E15-E21.
59. Paradisi A, Abeni D, Didona D, Ricci F, Canzona F, Didona B. A new case series on etanercept treatment for toxic epidermal necrolysis. *Eur J Dermatol* 2020; 30 (5): 561-568. doi:10.1684/ejd.2020.3883.
60. Hernández C, Restrepo R, Mejía M. Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. *Rev Asoc Colomb Dermatol* 2011; 19: 67-75.
61. Tocco-Tussardi I, Huss F, Presman B. Microbiological findings and antibacterial therapy in Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis patients from a Swedish Burn Center. *J Cutan Pathol* 2017; 44 (5): 420-432. doi:10.1111/cup.12894.
62. Koh HK, Chai ZT, Tay HW, Fook-Chong S, Choo KJL, Oh CC, Yeo YW, Koh HY, Pang SM, Lee HY. Risk factors and diagnostic markers of bacteremia in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A cohort study of 176 patients. *J Am Acad Dermatol* 2019; 81 (3): 686-693. doi: 10.1016/j.jaad.2019.05.096.
63. Bequignon E, Duong TA, Sbidian E, Valeyrie L, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: ear, nose, and throat description at acute stage and after remission. *JAMA Dermatol* 2015; 151 (3): 302-307. doi:10.1001/jamadermatol.2014.4844.
64. Ebargy F, Wolkentstein P, Gisselbrecht M, Lange F, et al. Pulmonary complications in toxic epidermal necrolysis: a prospective clinical study. *Intensive Care Med* 1997; 23: 1237-44. doi: 10.1007/s001340050492.
65. Pinheiro S, Carvalho R, Ramos S, Diogo C, Caetano M, Cabral L, Cruzeiro C. Toxic epidermal necrolysis: the experience of Coimbra's burn unit. *Acta Medica Port* 2013; 26 (4): 341-348.
66. Prost N, Mekontso-Dessap A, Valeyrie-Allanore L, Tran Van Nhieu J, et al. Acute respiratory failure in patients with toxic epidermal necrolysis: clinical features and factors associated with mechanical ventilation. *Crit Care Med* 2014; 42 (1): 118-128. doi:10.1097/CCM.0b013e31829eb94.
67. Lee HY, Walsh SA, Creamer D. Long-term complications of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis (SJS/TEN): the spectrum of chronic problems in patients who survive an episode of SJS/TEN necessitates multidisciplinary follow-up. *Br J Dermatol* 2017; 177 (4): 924-935. doi:10.1111/bjd.15360.
68. Yamane Y, Matsukura S, Watanabe Y, Yamaguchi Y, et al. Retrospective analysis of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in 87 Japanese patients-Treatment and outcome. *Allergol Int* 2016; 65 (1): 74-81. doi:10.1016/j.alit.2015.09.001.
69. Lee TH, Lee CC, Ng CY, Chang MY, et al. The influence of acute kidney injury on the outcome of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: The prognostic value of KDIGO staging. *PLoS One* 2018; 13 (9): e0203642. doi:10.1371/journal.pone.0203642.
70. Hung CC, Liu WC, Kuo MC, Lee CH, Hwang SJ, Chen HC. Acute renal failure and its risk factors in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Am J Nephrol* 2009; 29 (6): 633-638. doi:10.1159/000195632.
71. Yang L, Shou YH, Li F, Zhu XH, Yang YS, Xu JH. Retrospective study of 213 cases of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis from China. *Burns* 2020; 46 (4): 959-969. doi:10.1016/j.burns.2019.10.008.
72. Estrella-Alonso A, Aramburu JA, González-Ruiz MY, Cachafeiro L, et al. Necrólisis epidérmica tóxica: un paradigma de enfermedad crítica. *Rev Bras Terapia Intensiva* 2017; 29. <https://doi.org/10.5935/0103-507X.20170075>.
73. Ueta M. Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis with severe ocular complications. *Expert Rev Clin Immunol* 2020; 16 (3): 285-291. doi:10.1080/1744666X.2020.1729128.
74. Kaser DJ, Reichman DE, Laufer MR. Prevention of vulvovaginal sequelae in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Rev Obstet Gynecol* 2011; 4 (2): 81-85.
75. Cabañas Weisz LM, Miguel Escuredo I, Ayestarán Soto JB, García Gutiérrez JJ. Toxic epidermal necrolysis (TEN): Acute complications and long-term sequelae management in a multidisciplinary follow-up. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2020; 73 (2): 319-327. doi:10.1016/j.bjps.2019.07.015.

EVALUACIÓN

1. Mujer de 24 años de edad, acude a sala de urgencias por padecer ampollas y desprendimiento de piel de más del 40% de la superficie corporal. La paciente tuvo infección de vías urinarias recientemente, su tratamiento antibiótico fue con trimetoprim/sulfametoxazol. ¿Cuál de los siguientes hallazgos histopatológicos es más característico de la enfermedad que padece la paciente?
 - a) dermis con infiltrado de linfocitos
 - b) desprendimiento intraepidérmico
 - c) necrosis en masa de queratinocitos
 - d) coagulación de epidermis y dermis
2. Mecanismo de producción de necrólisis epidérmica tóxica que consiste en la formación de un complejo de una partícula antigénica con el HLA para ser captado por las células presentadoras de antígenos, reacción que culmina con la activación del linfocito T:
 - a) interacción directa
 - b) hapteno-prohapteno
 - c) polimorfismos de HLA
 - d) antígeno-anticuerpo
3. Mecanismo de producción de la necrólisis epidérmica tóxica que consiste en formar una unión con el HLA o bien con los receptores del linfocito T:
 - a) interacción directa
 - b) hapteno-prohapteno
 - c) polimorfismos de HLA
 - d) antígeno-anticuerpo
4. Mecanismo de producción de necrólisis epidérmica tóxica que consiste en la unión con alguna de las variantes HLA, ubicadas en la zona del receptor correspondiente, estimulando la formación de péptidos endógenos alterados con la capacidad de activar al linfocito T:
 - a) interacción directa
 - b) hapteno-prohapteno
 - c) polimorfismos de HLA
 - d) antígeno-anticuerpo
5. Signo que nos puede ayudar a diferenciar las ampollas de la necrólisis epidérmica tóxica contra las de penfigoide:
 - a) Nikolsky
 - b) Asboe-Hansen
 - c) Groove
 - d) fenómeno de patergia
6. En la necrólisis epidérmica tóxica el área de superficie corporal afectada es de:
 - a) menos del 10%
 - b) menos del 20%
 - c) más del 30%
 - d) más del 50%
7. ¿Cuál es la piedra angular del tratamiento de la necrosis epidérmica tóxica?
 - a) TNF- α , aislamiento y sedación
 - b) inmunoglobulina intravenosa y plasmáferesis
 - c) soporte multiorgánico, cuidados intensivos con resucitación hídrica, manejo del dolor, de lesiones y soporte nutricional
 - d) esteroide sistémico y dapsona
8. ¿Cuáles son los alelos de HLA relacionados con necrólisis epidérmica tóxica asociado con fármacos?
 - a) HLA-B*58:01
 - b) HLA-B*60:01
 - c) HLA-A*58:01
 - d) HLA-A*58:02

9. ¿Durante cuánto tiempo la administración de ciclosporina a dosis de 3 mg/kg al día ha demostrado disminución de la tasa de mortalidad y progresión de la enfermedad?
- a) 3 días
 - b) 5 días
 - c) 10 días
 - d) 14 días
10. Respecto al índice SCORTEN ¿en qué días predice más objetivamente la mortalidad?
- a) 0 y 2 días
 - b) 3 a 5 días
 - c) 1 y 3 días
 - d) 2 y 3 días

