

CAPÍTULO 40.

EL SÍNDROME DE STEVENS- JOHNSON (SSJ) Y LA NECRÓLISIS EPIDÉRMICA TÓXICA (NET)

Pérez-Ramírez J., Cárdenas L., Gonzaga A.

Sandra Paola Vargas Saquicela [0000-0002-8867-758X](#) 

Docente, de la Carrera de Medicina, Universidad Católica de Cuenca, Sede Azogues.
sandra.vargas@ucacue.edu.ec

Mario Andrés Sánchez [0000-0001-8541-826X](#) 

Interno, de la Carrera de Medicina, Universidad Católica de Cuenca, Sede Azogues.
masanchezs73@est.ucacue.edu.ec

Walter Miguel Ojeda Bernal [0000-0003-1901-2557](#) 

Interno, de la Carrera de Medicina, Universidad Católica de Cuenca, Sede Azogues.
walter2-4@hotmail.com

I. Introducción

Son padecimientos mucocutáneos reaccionales con escasa frecuencia, agudos, rápidamente progresivos y eventualmente letales; relacionados generalmente con algún fármaco. Se producen debido a la necrosis de los queratinocitos, lo que genera la separación de zonas extensas de la piel a nivel de la unión dermoepidérmica. Se acompañan de afección mucosa y síntomas constitucionales como fiebre alta, disestesia cutánea moderada a intensa, astenia y ansiedad. Se caracterizan por máculas eritematosas ubicada en tronco y los segmentos proximales de los miembros, que rápidamente se convierten en grandes ampollas flácidas que al unirse producen desprendimiento de la epidermis. ⁽¹⁾⁽²⁾

Debido a que estas 2 entidades presentan semejantes expresiones clínicas y hallazgos histopatológicos, la causa farmacológica y los procesos implicados, se consideran expresiones de gravedad de un mismo proceso, que varía solamente en la proporción de afectación de la superficie corporal. Así pues se considera que es SSJ si la afección de la superficie corpórea es menor al 10% y NET si afecta a más del 30%, además se considera un tipo transicional o de superposición SSJ/NET si la afectación es del 10 al 30%. ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾

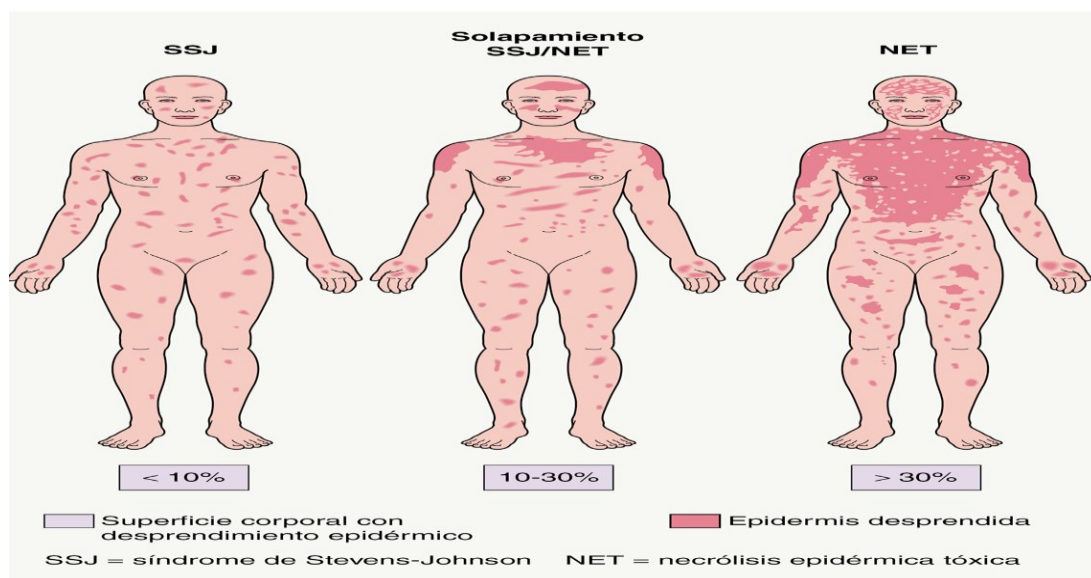


Figura 1: SSJ, Superposición SSJ/NET y NET según el porcentaje de afectación corpórea.

Tomada de Bologna J, Sachffer J, Cerroni L, Dermatología. Cuarta ed. ELSEVIER, editor. Barcelona, España; 2018. 342p

II. Historia

Stevens y Johnson, médicos estadounidenses, en 1922, comunicaron sobre una enfermedad aguda que cursaba con un compromiso mucocutáneo en 2 muchachos jóvenes. La cual estaba constituida por una grave afección conjuntival purulenta, una grave inflamación necrosante de la mucosa y lesiones cutáneas similares a las del eritema polimorfo, que se conoció con el nombre de síndrome de Stevens-Johnson ⁽¹⁾. En el año 1956, Alan Lyell informó sobre 4 pacientes con una pérdida de la epidermis como consecuencia de una necrosis (semejante a quemaduras cutáneas), a la cual denominó Necrólisis epidérmica tóxica (ya que se le atribuía a una toxina circulante) ⁽¹⁾⁽²⁾. Igualmente observó que en esta patología se presentaba una agresión mucosa y una pequeña inflamación dérmica llamada “silencio cutáneo”. Posteriormente se evidenció que determinados medicamentos como las sulfamidas, las pirazolonas, los barbitúricos y los antiepilépticos se relacionaban con la NET y el SSJ, por lo fueron considerados, como dos polos de una misma entidad. ⁽²⁾

Epidemiología

La necrólisis epidérmica y el SSJ son enfermedades poco frecuentes, distribuidas mundialmente y que afectan a la totalidad de las razas, con un ligero predominio en la raza negra y amarilla. ⁽¹⁾⁽³⁾⁽⁴⁾⁽⁵⁾. Cuya incidencia general se sitúa entre uno a seis asos/1'000.000 personas anualmente para el SSJ y de 0,4 a 1,2 casos/1'000.000 personas anualmente en la

NE. ⁽¹⁾⁽⁵⁾ Puede suceder en cualquier período de la vida, sin embargo el peligro se acrecienta con la edad, es por eso que en la tercera edad se presenta una mayor incidencia. ⁽¹⁾⁽⁴⁾ Aqueja al sexo femenino con predominio sobre el masculino a razón de 0,6. ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾ Los sujetos con VIH y en limitada proporción las personas con padecimientos vasculares, del colágeno y cáncer presentan una mayor probabilidad de sufrir estos cuadros. Al igual que aquellos poseen determinados alelos del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA) ⁽¹⁾⁽²⁾⁽⁵⁾

Se calcula una tasa de mortalidad general de NET y SSJ del 22% al 27%, siendo del 10% para el SJS y del 50% en la NET. ⁽¹⁾⁽²⁾.

III. Etiología

Aún no se establecido claramente su fisiopatología, no obstante se encuentran contemplados los medicamentos como los factores causantes más importantes. Entre los que se encuentran más de 100 medicamentos distintos, de ellos se consideran al menos 12 de alto riesgo; como los antibacterianos (sulfonamidas), los antiepilépticos aromáticos (fenitoína, carbamazepina junto con su derivado oxcarbazepina, primidona y fenobarbital), el alopurinol, los AINES (oxicam y derivados del diclofenaco), lamotrigina y nevirapina, pirazolonas y sus derivados, aminopenicilinas, cefalosporinas, macrólidos, imidazólicos, quinolonas, hipoglucemiantes orales y diuréticos. ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾⁽⁶⁾⁽⁷⁾ Los cuales desencadenarían el cuadro dentro de las primeras ocho semanas de consumo, estableciéndose para la mayoría de fármacos inductores un lapso de 4 a 28 días, desde comienzo de su administración continua hasta el surgimiento del cuadro reaccional. ⁽¹⁾⁽²⁾

El incremento paulatino de la dosis de algunos fármacos como lamotrigina y la nevirapina, mermarían la frecuencia de manifestaciones cutáneas leves, sin embargo no se ha comprobado que esta medida baje el riesgo de sufrir este padecimiento.

Los compuestos farmacológicos implicados en la génesis de este padecimiento se clasificarían de acuerdo al porcentaje de riesgo en:

1. Fármacos de alto riesgo.
2. Fármacos de bajo riesgo.
3. Fármacos que podrían desencadenar o no NET/SSJ.
4. Fármacos en los que las evidencias no atribuyeron riesgo. ⁽¹⁾

En la tabla 1 se detallan estos subgrupos:

Tabla 1: Clasificación de los fármacos implicados en la producción de NET/SSJ de acuerdo al porcentaje de riesgo.

Fármacos de alto riesgo.	-Alopurinol. –Sulfametoxazol. –Sulfadiazina.
--------------------------	--

	-Sulfapiridina. –Sulfadoxina. -Sulfasalazina -Carbamazepina. –Lamotrigina. -Fenobarbital -Fenitoína. –Fenilbutazona. -Nevirapina -AINE de tipo oxicam. –Tiacetazona
Fármacos de bajo riesgo.	-AINE derivados de ácido acético (p eJ., diclofenac) –Aminopenicilinas. – Cefalosporinas. –Ouinolonas. -Ciclinas. – Macrólidos.
Fármacos que podrían desencadenar o no NET/SSJ	-Paracetamol (acetaminofeno). -Analgésicos pirazolónicos. -Corticoesteroides. Otros AINE (excepto aspirina) –Sertralina
Fármacos en los que las evidencias no atribuyeron riesgo.	-Aspirina. –Sulfonilureas. -Diuréticos tiazídicos. -Furosemida. -Aldactone (espironolactona). - Bloqueantes de los canales de calcio. -Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. -Antagonistas del receptor de angiotensina. –Estatinas - Hormonas. –Vitaminas

Autor: Sandra Paola Vargas Saquicela. (Adaptado de Kang Sewon, Amagai Masayuki, et al. Dermatología de Fitzpatrick. Novena ed. McGraw Hill,, editor. Estados Unidos; 2019. 734 p)

Cerca de un tercio de los procesos, no se pudo establecer una relación causal medicamentosa, por lo que se los considera idiopáticos. ⁽¹⁾⁽⁷⁾ Se ha notificado también que agentes infecciosos como *Mycoplasma pneumoniae*, enfermedades virales y las inmunizaciones estarían implicados en menor medida en generar NET y SSJ. Así como también de forma infrecuente participarían como agentes etiológicos, ciertas enfermedades como injerto contra huésped, lupus eritematoso y finalmente procedimientos como el trasplante de médula ósea y la radioterapia. ⁽¹⁾⁽³⁾⁽⁶⁾⁽⁷⁾

La prueba diagnóstica gold estándar sería la reinserción o el test de provocación con el fármaco, pero no siempre es posible, conveniente, ni ética. ⁽³⁾

Patogenia

Aun no se conocen con exactitud los procesos moleculares y celulares para que se produzca esta enfermedad, sin embargo la naturaleza inmunológica de las manifestaciones cutáneas iniciales (por una reacción de hipersensibilidad a fármacos); apunta una respuesta citotóxica regulada por células contra los queratinocitos, lo que lleva a muerte celular

extensa. Las células mayormente implicadas (encontradas en el fluido de las ampollas de los afectados) son las Natural Killer (NKT) y los linfocitos TCD8, que provocarían la muerte de los queratinocitos por medio de la secreción de sustancias citotóxicas perforina, granzimas y granulicina (la más importante) o mediante el ligando Fas (L). ⁽¹⁾⁽⁸⁾⁽⁹⁾⁽¹⁰⁾ Y en menor medida los monocitos y macrófagos y granulocitos. Últimamente, se ha confirmado que la interleucina (IL)-15 se relaciona con NET/SSJ. ⁽¹⁾

La sensibilidad genética en asiáticos frente a los fármacos de "alto riesgo" juega un papel primordial en la presentación de NET/SSJ. Se advirtió una gran vinculación entre HLA-B1502 y la NET/SSJ por la carbamazepina y entre el HLA-B5801 en la NET/SSJ producida por alopurinol. ⁽¹⁾⁽⁹⁾⁽¹⁰⁾

IV. DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Manifestaciones clínicas

Antecedentes: Se debe presumir en aquellos pacientes que consumen medicamentos sospechosos que hayan sido parte de un tratamiento en los dos últimos meses, dentro de estos los más frecuentes tenemos; anticonvulsivantes aromáticos, antibióticos (sulfas, betalactámicos, cefalosporinas, ciprofloxacina, doxiciclina, eritromicina, vancomicina). Generalmente suele manifestarse con fiebre de 39 a 40 °C acompañado por malestar generalizado, cefalea, odinofagia, dolor articular que aparece aproximadamente de 1 a 3 días antes de los síntomas cutáneos, mismo que se caracterizan por afectar en primera instancia al tronco, luego se extiende al cuello y finalmente el rostro y el segmento proximal de los miembros. ⁽¹¹⁾⁽¹⁴⁾ También se debe tener presente que los síntomas suelen iniciar en un lapso de 6 a 14 días después de haber ingerido el fármaco causante. ⁽¹¹⁾⁽¹⁴⁾

Fase prodrómica: caracterizada por fiebre mayor o igual a 39 °C, síntomas que concuerdan con un cuadro gripal, los cuales se manifiestan de 24 a 72 horas antes que surjan las lesiones mucosas y cutáneas), suele durar entre 48 a 72 horas e incluso puede persistir por semanas. ⁽¹¹⁾⁽¹⁴⁾

1.-Lesiones cutáneas: las lesiones cutáneas comprometen a menos del 10% de las áreas corporales, son molestas, no dolorosas, pruriginosas y desaparecen a la digitopresión, no afectan la región distal de las extremidades ni el cuero cabelludo pero las palmas y plantas pueden estar comprometidas desde el inicio. ⁽¹²⁾

En primer lugar aparecen como una macula eritematosa ya sea de color rojo oscuro o en su defecto de color púrpura, son irregulares y de tamaño variable, además puede existir desprendimiento epidérmico espontáneo, por lo que se debe buscar el signo de Nikolsky

mediante presión mecánica en los diferentes sitios eritematosos, resultando este positivo al presentar una separación dermoepidérmica.⁽¹²⁾

La evolución de estas lesiones suele ser rápida, aproximadamente en 24 horas. Sin embargo esto solamente ocurre en uno por cada siete pacientes ya que en la mayoría de los caso la lesiones evolucionan en un periodo de dos semanas hacia la necrosis de grosor completo. En este periodo las lesiones maculares iniciales adquieren un color grisáceo y empieza la separación de la epidermis necrosada de la dermis, ocasionando que el fluido seroso se acumule entre estas dos capas de la piel, dando origen así a la aparición de ampollas.^{(12) (13)}

Las ampollas se caracterizan por que se desprenden con facilidad, es decir son flácidas y a su vez estas pueden extenderse lateralmente al presionar ligeramente con el pulgar; a medida que la epidermis necrótica se desplaza en sentido lateral, a esto se conoce como el signo de Asboe-Hansen.^{(12) (13)} Por otra parte las ampollas tirantes se visualizan únicamente en la superficie palmoplantar y son más resistentes a traumatismos leves, ya que en esta zona la epidermis es mucho más gruesa.^{(12) (13)}

Figura 2.- Lesiones iniciales maculares eritematosas rojas oscuras y confluentes



Figura 3.- Lesiones iniciales vesiculares y ampollas necróticas



Tomada de Kang Sewon, Amagai Masayuki, et al. Dermatología de Fitzpatrick. Novena ed. McGraw Hill, editor. Estados Unidos; 2019. 737 p

Figura 4.- Lesiones erosivas confluentes extensas

Figura 5.- Desprendimiento epidérmico extenso con signo de Nikolsky positivo y zonas denudadas



Tomada de Kang Sewon, Amagai Masayuki, et al. Dermatología de Fitzpatrick. Novena ed. McGraw Hill, editor. Estados Unidos; 2019. 737 p

2.-Lesiones mucosas: Más del 90% de los pacientes presentan afecciones mucosas orales, oculares y genitales y hasta en el 40% de los casos existe compromiso de las tres mucosas. ⁽¹²⁾

a) Mucosa oral: Presencia de lesiones hemorrágicas dolorosas cubiertas por una membrana de color blanquecino. Además suele existir mucositis y estomatitis que dificultan la ingesta y como consecuencia aparece desnutrición y deshidratación. Es típica la afectación de la mucosa faríngea en todos los pacientes, mientras que a nivel de tráquea bronquios y pulmones es poco frecuente. ^{(6) (11) (12)}

b) Mucosa ocular: se presenta en el 80 % de los casos aproximadamente, siendo la conjuntivitis severa la manifestación más frecuente, que se caracteriza por presentar secreciones purulentas, dolor y sensibilidad a la luz. Como reacciones menos frecuentes se puede encontrar úlceras a nivel corneal, panoftalmitis y uveítis anterior. ^{(11) (12)}

c) Mucosa genital: ocurre hasta en el 40 al 60% de los casos. Siendo la uretra en los hombres la más frecuentemente comprometida, lo cual lleva a retención urinaria. En el caso de las pacientes femeninas, se puede manifestar con una inflamación vaginal ulcerativa y erosiva, sinequias en cavidad vaginal que pueden ocasionar defectos anatómicos permanentes como adherencias, cistitis recurrente o hematocolpos. ⁽¹²⁾

Figura 6.- Afección ocular y bucal



Tomada de Arenas R. Dermatología. Séptima ed. McGraw Hill, editor. México; 2019. 95 p.

Figura 7.- Afección de la mucosa genital



Tomada de Bologna J, Sachffer J, Cerroni L, Dermatología. Cuarta ed. ELSEVIER, editor. Barcelona, España; 2018.350p

3.-Signos y síntomas extracutáneos: pueden existir signos y síntomas respiratorios como: disnea, hemoptisis, taquipnea, hipoxemia con alteración del patrón radiológico normal; todos estos derivados de la presencia de necrosis o erosión del epitelio bronquial que suele presentarse hasta en el 35% de los casos y que a su vez puede desencadenar un Síndrome de Dificultad Respiratoria, bronquiolitis obliterante y enfisema subcutáneo. Además también puede estar acompañado de alteraciones gastrointestinales, dolor abdominal y diarrea en grandes cantidades como consecuencia de afectación de los epitelios.
(11)(12)

Es imprescindible tener presente que estos pacientes deben ser considerados enfermos críticos ya que presentan complicaciones derivadas de la pérdida de líquidos y electrolitos de forma transepidérmica (aproximadamente de tres a cuatro litros al día) en aquellos pacientes con compromiso del 50% de la superficie corporal total. Lo que los hace susceptibles a sufrir infecciones bacterianas cutáneas que representan un riesgo de sepsis y falla multisistémica⁽¹¹⁾⁽¹²⁾

V. AGRUPACIÓN SINDRÓMICA

Esta patología se encuentra dentro de los síndromes dermatológicos eritematosos reaccionales o reactivos, llamadas también reacciones alérgicas (inmunológicas). Se pueden

agrupar en tres tipos:⁽¹³⁾⁽¹⁴⁾

Tabla 2: Agrupación Sindrómica-Inmunológica como parte del SSJ/NET

Tipo I	Tipo II	Tipo III	Tipo IV
Mediada por IGE	Citotóxica	Inmunocomplejos	Hipersensibilidad retardada o celular

Autor: Walter Ojeda basado en Burris k. Síndrome de Stevens-Johnson / necrólisis epidérmica tóxica. dynamed. 2016 junio; 14(1)

El SSJ al igual que la NET, forma parte de la hipersensibilidad retardada, cuyos protagonistas son los linfocitos T, las células natural killer y los linfocitos Th 17, que provocan la liberación de moléculas inflamatorias de forma exacerbada que a su vez desencadena un daño severo de los queratinocitos.⁽¹³⁾⁽¹⁴⁾

Complicaciones

Se presentan hasta en el 24% de los casos, siendo las complicaciones cutáneas las más comunes y frecuentes a largo plazo, dentro de ellas tenemos las siguientes:⁽⁶⁾⁽¹²⁾

- Nevus melanocítico
- Despigmentación postinflamatoria
- Cicatrización queloide e hipertrófica
- Onicomadesis
- Ononiquia cicatrizal
- Alopecia areata
- Hiperhidrosis

También suelen existir complicaciones a nivel ocular, que se caracterizan por ser crónicas e incapacitantes a largo plazo y ocurren hasta en el 20 al 70% de los afectados por esta patología. Las alteraciones más características son:⁽⁶⁾⁽¹²⁾

- Neovascularización
- Cicatrización corneal y estromal
- Ulceraciones
- Pérdida visual progresiva

Existe a una elevada probabilidad de que se presenten cuadros infecciosos bacterianos que pueden desencadenar sepsis e inclusive llegar al choque séptico comúnmente por *Staphylococcus aureus* y *pseudomona aeruginosa*. Las complicaciones pulmonares también resultan frecuentes siendo la más común la bronquiolitis obliterante

que puede llevar al desarrollo de Síndrome de Dificultad Respiratoria agudo. Como consecuencia de la afección del epitelio esofágico e intestinal aparecen consecuencias gastrointestinales tales como deposiciones diarreicas perforaciones intestinales, melenas o intususcepción intestinal. ^{(6) (12) (14)} Las complicaciones psicológicas y la reducción en la calidad de vida pueden estar presentes a largo plazo, siendo estas tratables siempre y cuando se realice un abordaje durante y después de la hospitalización. ^{(6) (12) (15)}

Pronóstico y evolución clínica

Existe un 5% de mortalidad en los pacientes afectados con Síndrome de Stevens Johnson, cuya principal causa son las infecciones cutáneas de origen bacteriano en especial del *Staphylococcus aureus* y *pseudomona aeruginosa*, si lo comparamos con los pacientes quemados, el pronóstico es peor ya que existe compromiso a nivel visceral. ^{(3) (12) (15)}

Debido a estas cifras en el año 2000 se desarrolló la puntuación de pronóstico SCORTEN, que evalúa la gravedad y predice la probabilidad de muerte del SSJ/NET, se aplicarán en los primeros cinco días de hospitalización, ya que de esta manera también se podrán determinar las resoluciones de los tratamientos, a su vez también se debe tener en cuenta que la mortalidad puede verse subestimada en aquellos pacientes que presenten afección respiratoria. ^{(12) (15)}

Tabla 3: SCORTEN: Sistema de puntuación de pronóstica para pacientes con NET/SJJ

FACTORES PRONÓSTICOS	PUNTOS
• Edad > 40 años	1
• Frecuencia cardíaca > 120 latidos/min	1
• Cáncer o hemopatías malignas	1
• Superficie corporal comprometida > 10%	1
• Nivel sérico de urea > 10 mM	1
• Nivel sérico de bicarbonato < 20 mM	1
• Nivel sérico de glucosa > 14 mM	1
SCORTEN	TASA DE MORTALIDAD (%)
0 -1	3,2
2	12,1
3	35,8
4	58,3
>5	90

Datos tomados de Kang Sewon, Amagai Masayuki, et al. Dermatología de Fitzpatrick. Novena ed.

McGraw Hill, editor. Estados Unidos; 2019. 734 p.

Se debe considerar que el pronóstico también depende de la velocidad con la que el fármaco causal haya sido suspendido, ya que se ha observado que una suspensión rápida reduce hasta en un 30% la mortalidad por día. ⁽¹²⁾ ⁽¹⁵⁾

Diagnóstico diferencial

Dentro de las principales patologías con la que se puede establecer un diagnóstico diferencial, tenemos las más frecuentes: ⁽³⁾ ⁽¹⁵⁾

Eritema multiforme o polimorfo: Cuya manifestación clínica suele ser similar sobre todo durante la fase incipiente sin embargo pese a su similitud se trata de dos enfermedades distintas desde el enfoque clínico y etiológico. Además como característica ~~esta~~ presenta lesiones en diana típicas, con afección de menos del 10% de la superficie corpórea y el patrón de afección es simétrico a nivel de extremidades distales. ⁽³⁾ ⁽¹⁵⁾

Necrosis epidérmica por metotrexato: En donde se presenta una necrosis extensa de la epidermis, pero sin lesiones diana. ⁽³⁾ ⁽¹⁵⁾

Además se debe realizar diagnóstico diferencial con otros síndromes bullosos como:

- Síndrome de piel escaldada estafilocócica
- Pénfigo
- Lupus eritematoso sistémico
- Enfermedad de Kawasaki
- Quemaduras
- Psoriasis pustulosa
- Candidiasis
- Déficit de zinc

Exámenes complementarios

1) Exámenes de laboratorio

En lo referente a este apartado, se debe solicitar los siguientes análisis:

- Hemograma completo
- Pruebas para estudiar función renal
- Electrolitos
- Pruebas para estudiar función hepática
- PCR
- VSG

Los hallazgos más frecuentemente encontrados en el análisis de sangre suelen ser anemia y leucopenia, incremento de las enzimas hepáticas, BUN y creatinina, por otra parte la hiponatremia e hipoalbuminemia son menos frecuentes.⁽¹⁵⁾

Mientras que en el uroanálisis lo más llamativo suele ser el incremento de albumina y enzimas tubulares q son compatibles con una lesión renal aguda. ⁽¹⁵⁾

2) Histopatología

Este examen se utiliza con el objetivo de corroborar el diagnóstico clínico y a su vez descartar otras dermatosis ampollosas. Se debe realizar una biopsia de la piel afectada. La muestra será tomada de la piel que se encuentre junto a una ampolla, para posteriormente ser enviada a histopatología de rutina. ⁽¹⁵⁾

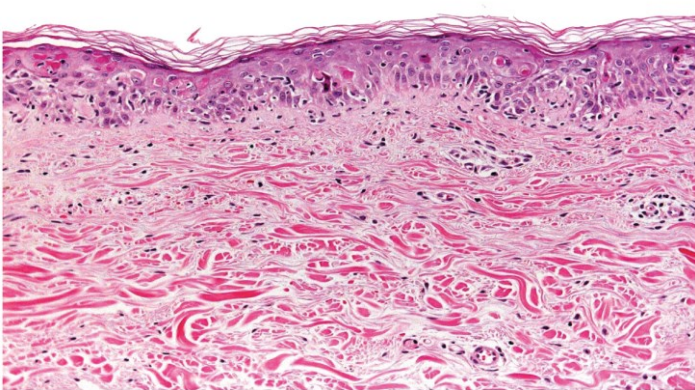
Dentro de las características o hallazgos histopatológicos que se pueden encontrar tenemos la presencia de lesión epidérmica de grados variables, que puede comprender desde una apoptosis hasta una necrosis epidérmica. ^{(3) (15)}

Tabla 4: Hallazgos histopatológicos característicos en el SSJ/NET

CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS
División subepidérmica
Infiltrado linfocítico variable a nivel de la unión dermoepidérmica
Apoptosis endotelial
Células TCD4 en la dermis y TCD8 en la epidermis

Autor: Walter Ojeda

Figura 8: Hallazgos histopatológicos en el SSJ/NET



Tomada de Bologna J, Sachffer J, Cerroni L, Dermatología. Cuarta ed. ELSEVIER, editor. Barcelona, España; 2018.350p

Además también se debe realizar una segunda biopsia a nivel de la dermis perilesional, ya que los componentes anexiales (folículos pilosos y glándulas sudoríparas)

generalmente suelen estar comprometidos. ⁽³⁾(12)

TRATAMIENTO

La necrólisis epidérmica toxica (Síndrome de Steven Johnson o síndrome del gran quemado) es una emergencia médica que afecta a toda la población en general, presentándose con mayor frecuencia en individuos con mayor consumo de fármacos como personas de la tercera edad y pacientes con polifarmacia por enfermedades crónicas, con una mortalidad del 30% siendo más alta en los ancianos con un 70%. (3)

El tratamiento para SSJ/NET se basa en la identificación rápida y oportuna de esta entidad con la suspensión inmediata del fármaco desencadenante de la respuesta inmunológica, lo que constituye un verdadero desafío en pacientes con comorbilidades y polifarmacia, en situaciones en las que la suspensión del medicamento podría comprometer la salud o la vida del paciente, como, por ejemplo, en casos de epilepsia, tuberculosis, VIH o cáncer. Además de la suspensión del medicamento se integra también dentro de estos cuidados la aplicación de medidas generales y de soporte como analgesia y antibioticoterapia, rehidratación, cuidados de piel y mucosas y manejo nutricional, conjuntamente con el ingreso temprano a UCI o a una unidad de quemados, y la intervención conjunta de un equipo interdisciplinario de especialistas (Dermatólogo, cirujano plástico, intensivista, oftalmólogo). (11)(16)

Existen varios estudios que han demostrado una mayor supervivencia en pacientes tratados de forma temprana en UCI o en la unidad de quemados, en contraste con aquellos pacientes que no fueron ingresados en estas unidades o fueron tratados de manera tardía; como lo expone un estudio realizado en 199 pacientes en el cual se demuestra una tasa de mortalidad en la unidad quemados del 32%, frente a una mortalidad del 51% para los que no han sido derivados a esta unidad. (16)

En base a lo expuesto anteriormente, centraremos el tratamiento de SSJ/NET en cuatro pilares fundamentales:

1. Retirada inmediata del medicamento desencadenante de la respuesta inmune
2. Aplicación de medidas generales o de soporte
3. Tratamiento y prevención de secuelas
4. Tratamiento sistémico específico (complementario de los pilares anteriores, no sustitutivo)

Medidas Generales

El manejo inicial en SSJ/NET es igual que las medidas de soporte en pacientes con

quemaduras en la unidad de quemados. Priorizando el control del balance hidroelectrolítico, resucitación con fluidos, manejo del dolor, monitorización continua y control de signos vitales. Así como también la prevención y control de infecciones y el adecuado apoyo nutricional. (12)(17)

La presencia de lesiones mucosas orofaríngeas y afectación de las vías respiratorias superiores e inferiores, podrían culminar con la instauración de una insuficiencia respiratoria por el dolor o la acumulación de secreciones, por lo que en el manejo de la vía aérea se podría necesitar de una intubación traqueal. (11)

La reposición de líquidos es fundamental para evitar el shock derivado de la hipoperfusión de los órganos. Los criterios de resucitación con la reposición de líquidos cristaloides se basan en la diuresis del paciente, por lo que se recomienda un sondaje vesical para llevar un registro más exacto de los volúmenes a reponer. (11) Para el calcular la reposición de líquidos utilizaremos la fórmula de Parkland (12) reemplazando el criterio de superficie corporal quemada por superficie corporal afectada. Fig 9.

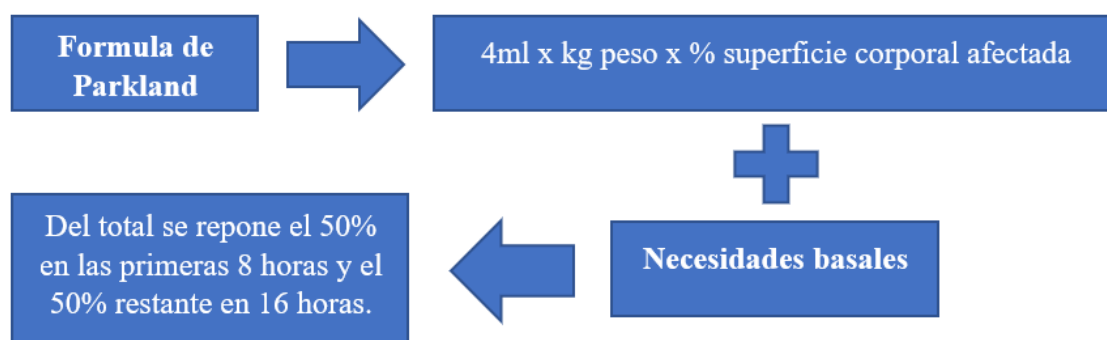


Figura 9. (formula para reposicion de liquidos)

Fig 9. Autor: Mario Andres Sanchez (Basado en el artículo de revisión Necrólisis epidérmica tóxica: un paradigma de enfermedad crítica Alfonso Estrella Et.al) (12)(29)

En cuanto a los cuidados de la piel, existen diferentes enfoques en cuanto al tratamiento de las lesiones cutáneas, sin evidencia que demuestre que alguno sea superior. (12)

El tratamiento conservador evita retirar los desprendimientos de piel, este “apósito biológico” servirá de compresa para la protección de la nueva dermis en formación, y también evitará de cierta manera la colonización de gérmenes y con ello las infecciones. En el caso de presentarse flictemas prominentes se recomienda drenarlos o aspirarlos, permitiendo que la capa superficial de las ampollas cumpla la función antes mencionada. (12)

Durante la fase aguda se recomienda también la aplicación de emolientes; muy útil

como función de barrera para evitar las pérdidas de líquido transcutáneo, además que ayuda a la reepitelización. (12)

Es recomendable la aplicación de sustancias antisépticas de manera frecuente, como enjuagues con solución de gluconato de clorhexidina al 10%, agua estéril, apósitos como la sulfadiazina de plata (se recomienda usarlo con precaución por la posible hipersensibilidad a las sulfas) o nitrato de plata al 5%. Así como el uso de antibióticos tópicos como la neomicina polimixina y bacitracina al 2% para prevenir la aparición de infecciones. (3)(12)

El tratamiento quirúrgico se centra en la debridación del tejido muerto y del material infectado de la dermis desprendida, seguido de la colocación de apósitos biosintéticos para el cierre fisiológico de la dermis. En este escenario, la terapia antimicrobiana debe reservarse para ser utilizada solo en los casos que demuestren evidencia clínica de infección. (12)

Tratamiento y prevención de las secuelas

El mejor tratamiento de las secuelas y complicaciones agudas y crónicas derivadas de la afectación de las mucosas es la prevención de la formación de sinequias. Entre las principales complicaciones podemos destacar las afecciones oculares, alteraciones genitourinarias, cicatrices cutáneas, enfermedades pulmonares, y complicaciones dentales. (11)

Las complicaciones oculares son las más frecuentes presentándose en aproximadamente un 50-90% de los pacientes que hayan presentado lesiones oculares agudas. El tratamiento adecuado y oportuno nos ayudara a evitar secuelas a largo plazo. (11)(18)

Tabla 5. Lesiones oculares y su tratamiento

Grado de la lesión ocular	Características de la lesión	Tratamiento
Grado 0 (sin lesión)	No hay afectación ocular	Lavado con solución y eliminación de restos mucosos y tejido inflamatorio
Grado 1 (leve)	Hiperemia conjuntival	Administración de antibióticos y corticoides
Grado 2 (grave)	Defecto epitelial o formación de pseudomembranas	Administración de antibióticos y corticoides además de trasplante con membrana amniótica, que ha demostrado ser eficaz para prevenir secuelas y pérdida de la agudeza visual según varios estudios clínicos
Grado 3 (muy grave)	Defecto epitelial con formación de pseudomembranas	

Autor: Mario Andres Sanchez (Basado en el artículo de revisión Necrólisis epidérmica tóxica: un paradigma de enfermedad crítica)

Alfonso Estrella Et.al) (2)(6)

Previo a la utilización de membranas amnióticas se recomienda el manejo basado en la aplicación frecuente de lubricantes (para evitar la resequedad por pérdida de líquidos), corticoides, antibióticos cutáneos y la sinequiólisis en etapas agudas de la enfermedad para prevenir las complicaciones corneales derivadas de los cambios cicatriciales en la conjuntiva.⁽¹⁸⁾ Los problemas genitourinarios se presentan también de manera frecuente, el objetivo del tratamiento se basa en evitar las complicaciones derivadas de la formación de adherencias y adenosis vaginal, con la utilización de corticoides vaginales, la suspensión de la menstruación, la aplicación de antifúngicos para la prevención de candidiasis, el uso de moldes vaginales y la utilización de una sonda Foley para asegurar la permeabilidad de las vías urinarias, además de un seguimiento por los servicios de ginecología y urología. (11)

Tratamiento sistémico específico

Actualmente no se ha planteado un esquema específico de tratamiento sistémico para el SSJ/NET y hay mucha controversia en los estudios realizados al respecto, debido a la poca incidencia de casos, y por otro lado también, varios autores concuerdan con llevar un tratamiento individualizado para cada caso en base a la etiología y a las complicaciones; por lo que se requieren más estudios que validen los hallazgos y la eficacia de los diversos esquemas de tratamientos planteados. (3)(12)(17) Fig 4

Entender la fisiopatología desencadenante de la SSJ/NET es importante para optar por los diferentes esquemas de tratamientos disponibles actualmente. Dentro del tratamiento farmacológico específico tenemos la utilización de corticoides sistémicos, inmunoglobulina intravenosa, ciclosporina, inhibidores del TNF- α , y la N-acetil cisteína. (3)(11)(16)

Corticoides sistémicos: Este grupo de fármacos se caracteriza por modular la intensidad de la respuesta inflamatoria del organismo, al actuar en la inhibición del proceso de apoptosis celular mediada por la proteína Fas y su ligando Fas-L. También tienen una acción moduladora sobre las citocinas proinflamatorias (IL-6; IL-10; TNF- α ; INF- γ) reduciendo así el compromiso sistémico. (16)

No existe un consenso con relación a la administración sistémica de corticoides ya que algunos estudios aseguran un aumento en las complicaciones y en la mortalidad, asociado a leucopenia, hemorragia gastrointestinal y sepsis, o en su defecto en etapas avanzadas (más de 5 días del inicio de los síntomas) no fue posible evaluar si existe o no beneficios con su utilización. (3)(11)(16)(19) Sin embargo en estudios recientes se ha logrado demostrar que la administración en cortos periodos de tiempo a dosis moderadas o

altas (a pulsos), en etapas tempranas de la enfermedad (menos de 72 horas), puede asociarse a efectos beneficiosos, como la disminución de la probabilidad de infección y el retraso en la reepitelización, curación de las lesiones, y reducción de secuelas oculares. (3)(11)(12)(16)(19)

Inmunoglobulina intravenosa (IGIV): Es un medicamento inmunomodulador que actúa al inhibir la vía del Fas y su ligando, lo cual limita la apoptosis. Según la serie de casos presentados por Yamane y colaboradores hubo evidencia del beneficio de su uso en combinación con corticoides sistémicos en cuanto a la reducción del tiempo de reepitelización. (16)

En la cohorte de pacientes recopilada en EEUU por Micheletti y colaboradores, se evidenció una reducción de la mortalidad con el uso combinado de IGIV y corticoides sistémicos. Solo la cohorte de pacientes australiana recopilada por Tran y colaboradores se observó una menor mortalidad de los pacientes tratados con IGIV en contraste con aquellos tratados con corticoides sistémicos (27.2%vs50%). (16)

Sin embargo, en varios estudios de revisión y metaanálisis se ha concluido que la utilización combinada de corticoides y ciclosporina reporta una disminución de la mortalidad y su utilidad es superior a la de la IGIV. (3)

Ciclosporina: La ciclosporina es un fármaco que actúa en la granulosis y su papel en la apoptosis celular de la dermis además de ser un medicamento bien tolerado por los pacientes. (11)(12)

Es un inhibidor de la calcineurina mediante la vía del Fas y Fas-L y la vía del TNF- α , actúa de igual manera inhibiendo la acción de los linfocitos T citotóxicos, al igual que la IL-5. En base a los beneficios de la ciclosporina en cuanto a la disminución del índice de mortalidad, además de la buena tolerancia por parte de los pacientes, varios autores recomiendan tener en cuenta a la ciclosporina como un medicamento de primera elección para el esquema terapéutico de SSJ/NET. (16)

Inhibidores del TNF- α : El TNF- α es una molécula crucial en el mecanismo de respuesta inflamatoria sistémica, estos inhibidores actúan en la disminución de los niveles de granulosis que es un agente proinflamatorio responsable del proceso de apoptosis en los queratinocitos de la dermis. (16) Su utilización está recomendada en combinación con otros agentes sistémicos, en monoterapia, o como medida complementaria tras el fallo terapéutico de otros esquemas, siendo el etanercept la opción terapéutica de primera línea, aunque aún no exista una valoración adecuada de su eficacia. (3)(11)(16)

N-Acetil Cisteína: Es un agente antioxidante e inhibidor proinflamatorio de la vía del TNF- α y la IL-6. (11)(12). Actúa disminuyendo el catabolismo celular por un aumento de los niveles de cisteína celulares y disminuye la expresión de citocinas proinflamatorias mediante la inhibición del del factor nuclear Kappa (FN- κ B). (16)

Durante los últimos años se han realizado estudios sobre los beneficios potenciales de la leche materna para el tratamiento de lesiones cutáneas, en contraste al uso de sustancias y lociones antisépticas como tratamiento inicial para SSJ/NET en niños en los que a pesar de las medidas de soporte el riesgo de infección es alto con una mortalidad del 25-35%. (17)

Dentro de las principales cualidades de la leche materna para el tratamiento de la necrólisis epidérmica podemos destacar su función reepitelizante, antiséptica e inmunomoduladora. (17) La leche materna posee los factores de crecimiento epidérmico, vascular y endotelial, lo que beneficia a los procesos de epitelización. Otro de los componentes esenciales es la lactoferrina que promueve la estructuración y formación de matriz extracelular gracias a la síntesis de queratinocitos y fibroblastos ayudando a la angiogénesis y la contracción de las lesiones para un adecuado proceso de cicatrización, además la lactoferrina al ser un quelante de hierro cumple una función antimicrobiana que sumado a la acción las inmunoglobulinas y citocinas presentes en la leche, induce una respuesta más rápida y eficaz contra los patógenos externos actuando como una solución antiséptica. La leche materna disminuye la respuesta inflamatoria gracias a la acción de citocinas inmunomoduladoras (TGF β). (17)

Algunos estudios en seres vivos han demostrado la efectividad en el uso de la leche materna en cuanto a la mejoría de las heridas en ratones. Además de un estudio clínico en personas con úlceras por pie diabético en la que se observó una aceleración en la curación de las heridas en los pacientes tratados con lactoferrina tópica que en aquellos pacientes en los que se eligió el placebo como tratamiento. Todos estos estudios apoyan la utilización de la leche materna como un excelente tratamiento para el manejo curativo de las heridas expuestas, autoinmunes o crónicas. (17)

Tabla 6: Tratamiento Farmacológico Especifico en SSJ/NET

FARMACOS	DOSIS
Dexametasona	- En fases tempranas de la enfermedad (menos de 72 horas) 1,5 mg/kg durante 3 días
Prednisona	- 1 - 2mg/kg durante 3 - 5 días con disminución lenta y progresiva

Inmunoglobulina Intravenosa poliespecífica liofilizada	- 0.5 a 0.75 a 2 g/kg/día durante cuatro días. - 400 mg/kg al día por 5 días consecutivos. - 2 g/kg dosis total, administrados en infusión continua durante 3 a 5 días.
Ciclosporina	- 4mg/kg/día, vía oral, repartida en dos dosis, con una duración no superior a las 4 semanas. - 3-5 mg/kg/d, desde fases iniciales de la enfermedad. esquema de terapia corta: 3 a 7 días esquema de terapia prolongada: superior a 10 días.
Inhibidores del TNF-α (Etanercept)	- 50 mg semanales, durante 4 semanas.
N- acetil Cisteína	- 300 mg/kg/d dividido en 3 dosis diarias.

Autor: Mario Andres Sanchez

Prevención

La NET es una enfermedad ocasionada por una reacción autoinmune de la piel desencadenada por el consumo de ciertos fármacos, siendo más frecuente en mujeres, ancianos, personas inmunodeprimidas y pacientes con polifarmacia en quienes la determinación del agente etiológico puede ser difícil. El pilar fundamental para la prevención es evitar el consumo de medicamentos que podrían desencadenar esta respuesta inmune además de tener presente los riesgos que podrían presentar los pacientes con alteraciones de la función inmunológica, condición que podría actuar como un factor desencadenante de SSJ/NET. (20)

VI. BIBLIOGRAFÍA:

1. Kang Sewon , Amagai Masayuki, Bruckner Anna L., Enk Alexander H., Margolis David J., McMichael Amy J. Ojs. *Dermatología de Fitzpatrick*. Novena ed. McGraw Hill, editor. Estados Unidos; 2019. 733- 736 p.
2. Bologna J, Sachffer J, Cerroni L, *Dermatología*. Cuarta ed. ELSEVIER, editor. Barcelona, España; 2018. 2856p.
3. Arenas R. *Dermatología*. Séptima ed. McGraw Hill, editor. México; 2019. 1113 p.
4. Frey N, Jossi J, Bodmer M, Bircher A, Jick SS, Meier CR, et al. The Epidemiology of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in the UK. *J Invest Dermatol* 2017;137(6):1240–7. : <http://dx.doi.org/10.1016/j.jid.2017.01.031>
5. Hsu DY, Brieva 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):1387–97. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jid.2016.03.023>
6. Ferrandiz Carlos. *Dermatología clínica*. Quinta. ELSEVIER, editor. Barcelona, España; 2019. 463 p.
7. Lebrun-Vignes B, Guy C, Jean-Pastor MJ, Gras-Champel V, Zenut M. Is acetaminophen associated with a risk of Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis? Analysis of the French Pharmacovigilance Database. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(2):331–8.
8. Stern RS, Divito SJ. Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: Associations, Outcomes, and Pathobiology—Thirty Years of Progress but Still Much to Be Done. *J Invest Dermatol*. 2017;137(5):1004–8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jid.2017.01.003>
9. Ingratta M, Manzo L, Caserio S. *Dermatología Pautas básicas para su aprendizaje*. Univ Nac la Plata [Internet]. 2017;21–6. Disponible en : <http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/60987>
10. Ye LP, Zhang C, Zhu QX. The effect of intravenous immunoglobulin combined with corticosteroid on the progression of stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11(11):1–17.
11. Estrella A, Aramburu J, Mercedes G, Lucía C, Manuel S, José A. Toxic epidermal necrolysis: a paradigm of critical illness. *Bras Ter Intensiva*. 2017 abril; 29(4).
12. Dra. Salazar J, Dra. Valverde A, Dra. Ana A. Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis, a diagnostic and therapeutic challenge. *Revista Medica*

- Sinergia. 2020 Enero; 5(1).
13. Villa A, Acevedo A. Severe cutaneous adverse drug reactions: state of knowledge. medicina y laboratorio. 2016 diciembre; 22(1).
 14. Units Dihsiic. Cardona, Marcela; Fernanda, Luisa; Andrés, Diego. Rev Asoc Colomb Dermatol. 2018 julio; 26(3).
 15. Burris k. Síndrome de Stevens-Johnson / necrólisis epidérmica tóxica. dynamed. 2016 junio; 14(1).
 16. Felipe Aluja-Jaramillo, Jairo Mahecha, Cesar González-Ardila, Hallazgos radiológicos del compromiso torácico de las enfermedades dermatológicas: lo que los dermatólogos debemos saber , Revista de la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica: Vol. 28 Núm. 4 (2020)
 17. Dávalos-Loo LFS, Dávalos-Prado HD. Síndrome de Stevens-Johnson/ necrólisis epidérmica tóxica tratado con leche materna. spmi [Internet]. 12 de julio de 2019 [citado 29 de julio de 2021];30(2):95-7. Disponible en: <http://revistamedicinainterna.net/index.php/spmi/article/view/69>
 18. Plazola Hernández, S. and Hernández Martínez, N., 2016. Uso de membrana amniótica en el manejo oftalmológico agudo de la necrólisis epidérmica tóxica: presentación de caso. Revista Mexicana de Oftalmología, [online] 90(4), pp.200-204. Available at: <<https://www.elsevier.es/es-revista-revista-mexicana-oftalmologia-321-articulo-uso-membrana-amniotica-el-manejo-S0187451915001080>>.
 19. Aldama Caballero Arnaldo, Aldama Negrete Fabián. Necrólisis cutánea - Casuística de 25 años. An. Fac. Cienc. Méd. (Asunción) [Internet]. 2019 Apr [cited 2021 July 28] ; 52(1): 17-24. Disponible en : http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1816-89492019000100017&lng=en. [https://doi.org/10.18004/anales/2019.052\(01\)17-024](https://doi.org/10.18004/anales/2019.052(01)17-024).
 20. Cros Alejandro, Borges González Silvana, Estévez Carrizo Francisco. Reacciones adversas medicamentosas graves: síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Rev. Méd. Urug. [Internet]. 2004 Dic [citado 2021 Ago 02] ; 20(3): 172-177. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-03902004000300002&lng=es