

## Reporte de un caso clínico y revisión: Síndrome de Stevens Johnson por uso de Lamotrigina.

**Autores:** Dr. Manuel Alvarado <sup>1</sup>  
Dra. Stephanie Villamonte <sup>2</sup>  
Dr. Carlos Araúz <sup>2</sup>

Recibido para publicación : 3 de junio 2018  
Aceptado para publicación: 20 de junio 2018

### Resumen

El Síndrome de Stevens-Johnson (SJS) es una urgencia dermatológica rara pero potencialmente fatal que se diferencia de la necrólisis epidérmica tóxica en el porcentaje de desprendimiento de piel y que amerita tratamiento agresivo que incluya retiro de la medicación que provoca el síndrome, manejo de heridas, líquidos de reanimación, uso de inmunoglobulina y soporte nutricional temprano para impactar en el desenlace final. Entre los factores que se han correlacionado con un peor pronóstico se hallan la edad del paciente, alteraciones hematológicas como trombocitopenia, neutropenia y linfopenia, además de la alteración de la función renal. El caso que reportamos es el de un paciente masculino de 6 años con antecedentes de Trastorno del espectro autista y epilepsia manejado con ácido valproico que ameritó cambio a lamotrigina por no conseguir el medicamento. El paciente desarrolló una faringoamigdalitis que se manejó con trimetoprim-sulfametoxazol y 4 días después de haber finalizado el antibiótico y 12 días después de haber iniciado la lamotrigina desarrolló el SJS; fue manejado en unidad de cuidados intensivos pediátricos con hidratación, uso de inmunoglobulina, antibióticos y curación de heridas con evolución favorable permitiendo egreso luego de 19 días.

**Palabras clave:** Síndrome de Stevens-Johnson, inmunoglobulina endovenosa, lamotrigina, trimetoprim-sulfametoxazol, unidad de cuidados intensivos pediátricos

### Abstract

Stevens-Johnson Syndrome (SJS) is a rare but potentially fatal dermatological emergency that differs from toxic epidermal necrolysis in the percentage of skin detachment and that merits aggressive treatment that includes withdrawal of the medication that causes the syndrome, management of wounds, resuscitation fluids, use of immunoglobulin and early nutritional support to impact the final outcome. Among the factors that have been correlated with a worse prognosis are the patient's age, haematological alterations such as thrombocytopenia, neutropenia and lymphopenia, as well as impaired renal function. The case we report is a 6-year-old male child with a history of Autism Spectrum Disorder and epilepsy managed with valproic acid that warranted a change to lamotrigine for not getting the medication. The patient developed a pharyngotonsillitis that was managed with trimethoprim-sulfamethoxazole and 4 days after the antibiotic was finished and 12 days after starting lamotrigine he developed SJS; he was managed in pediatric intensive care unit with hydration, use of immunoglobulin, antibiotics and wound healing with favorable evolution allowing discharge after 19 days.

**Keywords:** Stevens-Johnson syndrome, Intravenous Immunoglobulin, lamotrigine, trimethoprim-sulfamethoxazole, pediatric intensive care unit

**Conflicto de Interés:** No existe ningún conflicto de interés.

<sup>1</sup> Peditra Intensivista. Hospital del Niño Dr. José Renán Esquivel. Panamá, República de Panamá. Correo electrónico: malvarado0927@gmail.com

<sup>2</sup> Residentes de Pediatría. Hospital del Niño Dr. José Renán Esquivel. Panamá. República de Panamá

## Introducción

La piel es uno de los órganos blanco más afectados por las reacciones adversas a medicamentos, con una incidencia aproximada del 19% de los pacientes hospitalizados. El 2-5% de las reacciones cutáneas adversas a fármacos se consideran severas (Severe Cutaneous Adverse Reactions [SCAR]). La Organización Mundial de la Salud (OMS) define como reacción medicamentosa severa toda aquella que requiera la hospitalización o prolongación de una estancia hospitalaria preexistente, que ocasione una discapacidad persistente o significativa, que amenace la vida o cause la muerte. Las farmacodermias de esta categoría son el Síndrome de Stevens-Johnson (SJS), la Necrólisis Epidérmica Tóxica (TEN), el Síndrome de hipersensibilidad por fármacos (DRESS) y la Pustulosis Exantemática Aguda generalizada (AGEP)<sup>1</sup>.

El Síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y la Necrólisis Epidérmica Tóxica (TEN) se consideran un espectro de enfermedades cutáneas raras pero potencialmente fatales, que difieren únicamente en su grado de desprendimiento de piel: menos del 10% de la superficie corporal se clasifica como SJS, más del 30% como TEN, y 10 a 30% como superposición SJS / TEN.

La histopatología muestra típicamente apoptosis generalizada de queratinocitos y necrosis epidérmica de espesor completo con desprendimiento de un infiltrado monocítico dérmico (predominantemente células T). Sin intervención médica inmediata, la separación incontrolada de la epidermis puede conducir a áreas denudadas grandes que causan dolor extremo, pérdida masiva de líquido y proteína, hemorragia, pérdida de calor por evaporación con hipotermia posterior e infección<sup>2</sup>.

Aunque las infecciones microbianas se han informado ocasionalmente como las causas de SJS / TEN, esta enfermedad devastadora se desencadena principalmente por la exposición al fármaco. Hasta la fecha, se han asociado más de cien fármacos con SJS y TEN, entre los que se incluyen anticonvulsivos aromáticos, antibióticos sulfonamida, alopurinol, los fármacos antiinflamatorios no esteroideos oxicam y la nevirapina presentan un riesgo relativo alto<sup>2</sup>.

Actualmente se acepta que el SJS y la TEN forman parte de un espectro de reacciones adversas a medicamentos y se diferencian por la extensión de piel afectada. Los medicamentos con una vida media más larga tienen mayor riesgo de desencadenar este tipo de reacciones adversas<sup>2</sup>.

Nuestro objetivo principal en la elaboración de esta revisión a través de la presentación de un caso clínico, es poder resaltar el valor que tiene la elaboración de una buena anamnesis y como ésta me permite abordar a mi paciente de la mejor manera, de forma oportuna y eficaz, y así evitar las complicaciones y secuelas a las que puede progresar esta patología.

## Caso clínico

Paciente escolar masculino de 6 años de edad con antecedente personal patológico de Trastorno del Espectro Autista y Epilepsia diagnosticado desde los 4 años de edad, en seguimiento por el Servicio de Neurología Pediátrica, para lo cual recibía tratamiento con ácido valproico, el cual es cambiado por su médico de cabecera aproximadamente 12 días previo al ingreso a nuestra institución, por lamotrigina 25 mg dos veces al día (50 mg/kg/día), ya que no conseguían en el mercado dicho anticonvulsivante. La madre reporta que hace una semana paciente había completado tratamiento ambulatorio para faringoamigdalitis con trimetropin/ sulfametoxazol y diclofenaco potásico por cinco días. Luego de 4 días de haber culminado tratamiento con trimetropin/sulfametoxazol y 12 días de haber iniciado terapia con nuevo anticonvulsivante, paciente cursa con aparición de lesiones maculo-papulares-eritematosas en región facial, ambas mejillas, por lo que es llevada a atención médica y le recetan cetirizina, sin mejoría.

Dos días después con eritema y lesiones papulo-maculares eritematosas, asimétricas que se extienden a pabellones auriculares, tronco anterior, tronco posterior, abdomen y extremidades superiores. Con posterior compromiso de labios y mucosa oral con úlceras y resequedad, por lo que acuden a nuestra institución. Es ingresado a sala de Medicina, como observación por Síndrome de Stevens Johnson, por antecedente de haber sido tratado con fármacos cuyos efectos secundarios está incluido la aparición de este trastorno.



Fig. 1 y 2. Primer día intrahospitalario, sin recibir aún inmunoglobulina. Obsérvese lesiones eritematosas descamativas confluyentes con signo Nikolsky positivo.



Fig. 3. Lesiones costrosas, descamativas, eritematosas no confluyentes en tronco anterior.

En su primer día intrahospitalario Figura 1 y 2, se observan lesiones con tendencia a coalescer y signo de Nyckolsky positivo asociado a prurito generalizado. Las lesiones cubrían un 6.8% de extensión de superficie corporal. Fue evaluado por el Servicio de Infectología quienes ante la alta sospecha de Síndrome de Stevens Johnson, indican iniciar Inmunoglobulina Humana a dosis de 0,5 g/kg/día por 3 días, según respuesta clínica.

Sin embargo, paciente durante su tercer día de hospitalización en sala cursa con deterioro clínico y empeoramiento de las lesiones eritematosas, descamativas, tipo quemaduras por escaldadura de segundo grado superficial y primer grado, por lo cual se consulta con el servicio de Quemados el cual indicó curaciones diarias de las heridas con agentes antimicrobianos tópicos y seguimiento del caso. Pero, con datos de mala perfusión, llenado capilar > 2 segundos, decaimiento del estado general, taquicardia, por lo cual se decide trasladar a sala de Intensivo para monitorizar y completar tratamiento.

En sala de Intensivo, completó # 3 dosis de inmunoglobulina a 0,5 g/kg/día (1,5 g en 3 días). Se le dio cobertura antibiótica con oxacilina a 150 mg/kg/día, soporte nutricional por sonda nasoduodenal a 2,500 kcal y curaciones diarias por parte del servicio de quemados.

En su octavo día en la Unidad de Cuidados Intensivos, paciente cursa con buena evolución de las lesiones, ya gran parte re-epitelizadas, algunas áreas eritematosas y otras con tejido de granulación, mejoría del estado general, por lo cual se decide traslado a sala de Medicina.



Fig. 4. Lesiones en labios y peribucales con costras reepitalizadas con leve eritema.



Fig. 5. Lesiones en cara reepitalizadas con leve eritema. Luego de tratamiento con inmunoglobulina por 3 días. Una semana de estancia hospitalaria.

Se le da seguimiento en Sala de Medicina, cursando estable, con lesiones ya en estado de cicatrización, áreas hipopigmentadas y labios sin queilitis ni mucositis, se logra retirar vía nasoduodenal y tolera vía oral, mejor estado general y se da egreso el 6/6/18 (19 días intrahospitalarios).



Fig. 6 y 7. Lesiones en cara solo eritema y sin lesiones a nivel del tronco anterior. Luego de 19 días intrahospitalarios, se da egreso.

### Definición

El síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) son devastadores trastornos de hipersensibilidad que causan muerte celular epidérmica y puede afectar todas las superficies epidérmicas. Este síndrome está estrechamente relacionado a la aplicación de medicamentos antiepilépticos. La mayoría de los casos son causados por medicamentos antiepilépticos como fenitoína<sup>3</sup>, carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital, lamotrigina.<sup>4,5,6,7</sup>

El porcentaje de superficie cutánea afectada es pronóstico y clasifica a ésta dermatosis en tres grupos:

- SSJ, cuando afecta menos de 10 % de superficie corporal
- Superposición SSJ-NET de 10 a 30%
- NET, despegamiento cutáneo mayor al 30%.

## Epidemiología

La incidencia de síndrome de Stevens-Johnson se estima en uno a seis casos por millón de habitantes por año en Europa y los Estados Unidos, sin embargo, la tasa de mortalidad es 10% para pacientes con síndrome de Stevens-Johnson, aproximadamente 30% para pacientes con Superposición síndrome de Stevens-Johnson / Necrólisis epidérmica tóxica, la condición es más común en adultos que en niños, y las mujeres se ven afectadas con mayor frecuencia que los hombres<sup>1</sup>.

Esta enfermedad ocurre esporádicamente y como un evento aislado, pero la incidencia y la prevalencia puede surgir en poblaciones específicas expuesto a drogas particulares. Los estudios farmacogenómicos tienen demostrado que la etnia y los tipos de antígeno leucocitario humano pueden predisponer a los pacientes a Stevens-Johnson / Necrólisis epidérmica tóxica causado por ciertas drogas. Aunque Stevens-Johnson/Necrólisis epidérmica tóxica se ha atribuido principalmente a exposición al fármaco, aproximadamente el 5% de los casos Stevens-Johnson/ Necrólisis epidérmica tóxica se notificaron a estar asociado con la infección por VIH en Europa<sup>1</sup>.

## Etiología

En la etiología del SSJ y NET debemos considerar los fármacos y las enfermedades asociadas. Cualquier fármaco puede desencadenar tanto un SSJ como una NET, aunque los más frecuentes pertenecen al grupo de los antibióticos. Sobre todo sulfamidas, antiepilépticos, antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y alopurinol. En los niños, los medicamentos son los precipitantes más comunes de SSJ/NET.<sup>4,5,6,7</sup>

Los fármacos potencialmente agresivos pueden ser apuntados en base a los seis parámetros de Alden (algoritmo de causalidad de medicamentos para la necrólisis epidérmica):

1. Demora de tiempo desde la administración del fármaco al inicio de la reacción.
2. Probabilidad de presencia del fármaco en el cuerpo.
3. Exposición previa al mismo fármaco independientemente de la reacción en ese momento.
4. Presencia del fármaco más allá de la fase de progresión.
5. Notoriedad del fármaco como causa de SSJ/NET.
6. Presencia o ausencia de otras etiologías.

Los síntomas de SSJ/NET no son atribuidos claramente a un fármaco en el 20% a 25% de los casos (mayor para los niños)<sup>8</sup>. La infección es la segunda causa precipitante más común. Los principales gérmenes involucrados son *Mycoplasma pneumoniae*, citomegalovirus, herpes virus y virus de hepatitis A<sup>9</sup>.

Otras condiciones predisponentes incluyen el VIH (100 veces mayor riesgo), tumores malignos, lupus eritematoso sistémico, radioterapia, enfermedad vascular del colágeno, luz ultravioleta, enfermedades genéticas, y patologías inmunológicas subyacentes.

## Fisiopatología

Se considera que existen tres mecanismos patogénicos causantes de las reacciones medicamentosas por fármacos:

- a) Mecanismos inmunológicos
- b) No inmunológicos
- c) Idiosincráticos.

En los no inmunológicos se incluyen los efectos adversos del medicamento (por ejemplo, mucositis por agentes quimioterapéuticos), los efectos acumulativos (por ejemplo, toxicidad hepática por metotrexato), el efecto por toxicidad retardada, las interacciones medicamentosas y las alteraciones en el metabolismo del fármaco. Se considera que el mecanismo idiosincrático es el resultado de la combinación de un componente inmunológico y la genética del individuo (por ejemplo, síndrome de DRESS y NET). En el caso del SSJ y la NET, el mecanismo causal es de tipo inmune adaptativo por una respuesta de hipersensibilidad retardada IV según la clasificación de Gell y Coombs.

El mecanismo inmunológico causal del SSJ y la NET es una respuesta celular retardada que conlleva la apoptosis de los queratinocitos. Se han propuesto dos teorías como mecanismo de acción. La primera consiste en la vía de señalización FAS-FASL (Fas ligando), que produce la activación de la caspasa 8, lo que induce la apoptosis de los queratinocitos. Otras citocinas y sustancias implicadas en esta patogenia son el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), el interferón  $\gamma$ , la interleucina 8 y el óxido nítrico, que están presentes en las lesiones epidérmicas y algunas tienen la capacidad de unirse a receptores que inducirán apoptosis.

La segunda teoría, de mayor aceptación, sostiene que la apoptosis celular es causada por linfocitos T citotóxicos (CD8) y células natural killer (NK) (CD56) de forma posterior a su activación por el fármaco. La activación celular de linfocitos T CD8 y NK es posterior a la unión del fármaco con el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC I) y al receptor de célula T. Otra teoría es que el medicamento se convierte en inmunogénico tras su unión con un péptido estimulando al sistema inmune.

La apoptosis de queratinocitos es causada por una proteína citolítica de 15 kDa llamada granulicina que se encuentra en los gránulos de los linfocitos T CD8 y NK junto con la perforina y la granzima B. Estas moléculas se encuentran elevadas en las ampollas de la NET, pero no son capaces de causar por sí solas la lesión de esta enfermedad. La granulicina es secretada por exocitosis junto con una perforina, la cual le permite entrar en el queratinocito y causar la muerte celular mediante un daño a la membrana celular y la alteración del potencial transmembrana mitocondrial.

### Clínica

La afección cutánea se presenta a los 7-21 días de inicio del fármaco si se trata de la primera exposición; en casos subsecuentes el tiempo de inicio de las lesiones cutáneas tras la ingesta de medicamentos llega a ser de horas. El cuadro clínico empieza con un pródromo de malestar general con fiebre, anorexia y rinorrea. Las lesiones se inician en el tronco, con una afección posterior del cuello, la cara y las extremidades superiores, en su porción proximal, con una disposición bilateral y simétrica. Usualmente las porciones distales de las extremidades están respetadas, con poca afección de palmas y plantas. La extensión de afección de la piel es lo que define el diagnóstico clínico y, de esta manera, el pronóstico del paciente.

El SSJ corresponde a una afección menor al 10% de la superficie corporal y la NET, a una extensión es mayor al 30%; el rango de afección cutánea del 10- 30% es llamado sobreposición de SSJ-NET. Las áreas de piel afectadas deben ser consideradas para definir el porcentaje de extensión y su clasificación; son las que presentan falta de epidermis, sin tomar en consideración las áreas eritematosas.

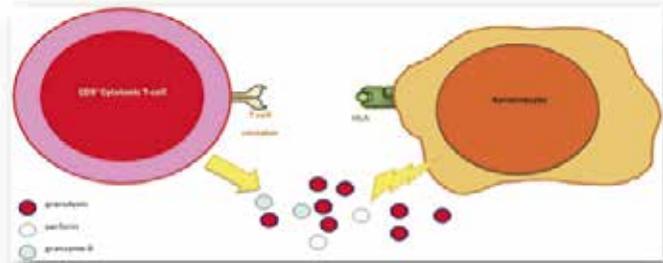


Fig 8. Mecanismo propuesto de apoptosis de queratinocitos en el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (TEN). Como se ilustra, la respuesta inmune es desencadenada por el antígeno leucocitario humano (HLA, por ejemplo HLA-B\*57:01), creándose un complejo de un antígeno (una interacción de un autoantígeno endógeno con un fármaco) que actúa como un "antígeno" para las células T asesinas (CD8+). En las células T asesinas CD8+, tras este reconocimiento, las células T asesinas producen citoquinas y moléculas de adhesión que se dirigen al queratinocito para inducir la apoptosis de queratinocitos.

La morfología de las lesiones varía según la evolución de la enfermedad. Empiezan como máculas eritemato-purpúreas irregulares y confluentes. Se caracterizan por ser pruriginosas, no dolorosas y evanescentes a la digitopresión. Posteriormente se desarrollan lesiones papulares y, en caso de progreso de la enfermedad, se forman ampollas flácidas que adquieren un color grisáceo. La afección de las mucosas está presente en el 90% de los pacientes y puede ser encontrada en los momentos iniciales, lo que haría sospechar de un mayor riesgo de progresión de un SSJ a una NET. La afección de las mucosas en la región genital se presenta en el 40-60% de los casos y la de la mucosa ocular en el 85%, y varían desde una hiperemia y una queratitis hasta la ruptura corneal. La afección de las mucosas oral, ocular y genital se ha descrito en casi el 50% de los pacientes.

La ampolla es el resultado de la necrosis de los queratinocitos epidérmicos, que ocasiona la separación subepidérmica; aparecen múltiples en el transcurso de horas. Las áreas denudadas de la epidermis muestran una dermis eritematosa brillante con apariencia de estar sangrando. El tiempo promedio de evolución de la progresión de los síntomas iniciales hasta la pérdida epidérmica es de 6-9 días. Al realizar el signo de Nikolsky se demuestra la presencia o ausencia de separación epidérmica tras una presión tangencial de la ampolla o sobre la piel eritematosa con formación de una ampolla.

### Diagnóstico

El diagnóstico de SSJ/NET es clínico. En los pacientes sin antecedentes de ingesta de fármacos, se deberá descartar etiología viral, micótica y bacteriana. El tiempo transcurrido desde la ingesta del medicamento hasta la aparición del cuadro clínico oscila desde unos días hasta cuatro semanas. Los síntomas pueden preceder a las manifestaciones cutáneas de uno a 3 días y son: Fiebre, ardor en los ojos, odinofagia por lesiones de la mucosa, tos, artralgias, artritis, respiración superficial e hipotensión arterial.

Se manifiesta como una dermatosis habitualmente generalizada y que predomina en cara, cuello, tronco y extremidades y (puede incluir todo el cuerpo inclusive palmas y plantas). Las lesiones son: manchas eritematosas que evolucionan en horas a la formación de lesiones purpúricas, ampollas y erosiones en piel y mucosas. Sobre las máculas pueden aparecer grandes ampollas de contenido claro o hemorrágicas, que se rompen produciendo amplias áreas denudadas.

El dolor puede ser leve o severo; sobre las zonas lesionadas; la suave tracción de la piel es suficiente para producir en su máxima expresión lesiones (Signo de Nikolsky). Buscar intencionadamente lesiones en labios, mucosa oral, faringe, esófago conjuntiva, ulceraciones corneales y uveítis. En los pacientes con diagnóstico de SSJ/NET es importante la búsqueda intencionada de estomatitis y síntomas que involucren tráquea y bronquios.

### Diagnóstico diferencial

En el diagnóstico diferencial deben ser incluidos: dermatosis linear por inmunoglobulina A (IgA), pénfigo paraneoplásico, pénfigo bulloso, exantema agudo generalizado pustuloso, erupción bullosa fija secundaria a medicamentos, urticaria crónica, vasculitis necrosante, eritema tóxico infeccioso, meningococemia, enfermedad del suero, enfermedad de Kawasaki, infección estreptocócica grave y, principalmente, síndrome estafilocócico de la piel escaldada; este último es producido por *Staphylococcus aureus*. Grupo II, fagos 3 A, 3 B, 55 y 71 elaboradoras de toxinas epidermolíticas, las cuales segmentan la epidermis a nivel del estrato granuloso.

### Tratamiento

El abordaje inicial va encaminado a:

- La detección temprana.
- La discontinuación del agente causante.
- El inicio del tratamiento de sostén.
- La consulta temprana con especialistas (oftalmología, ginecología).
- La derivación temprana a la unidad de cuidados intensivos (UCI) o unidad de quemados de referencia.

**Tabla 1. Escala SCORTEN para el manejo y pronóstico del SSJ y la NET ha sido validada para adultos y niños.**

Factor de riesgo	0	1
Edad	< 40 años	> 40 años
Malignidad	no	sí
FC	<120	>120
BUN (mg/dL)	<27	>27
Area de superficie corporal comprometida	<10%	>10%
Bicarbonato sérico (mEq/L)	>20	<20
Glucosa (mg/dL)	<250	>250

La intervención temprana tiene un efecto significativo sobre la morbilidad y la mortalidad. Se ha demostrado que la discontinuación del fármaco responsable disminuye la mortalidad y mejora el pronóstico. Con respecto a la clínica, se ha realizado una aproximación pronostica para pacientes con SSJ/NET conocida como la escala SCORTEN, la cual también se emplea en pacientes quemados. La puntuación obtenida permite establecer un estimado de la mortalidad en porcentaje.

**Tabla 2. Tasa de mortalidad predicha por el puntaje de la escala SCORTEN. La puntuación obtenida permite establecer un estimado de la mortalidad en porcentaje.<sup>10</sup>**

Nº de factores de riesgo	Mortalidad
0-1	3,2%
2	12,1%
3	35,3%
4	58,3%
5 o más	>90%

Los pacientes con SSJ/NET tienen alto riesgo de infección o sepsis por lo cual el manejo incluye los siguientes elementos:

- a) Manejo estéril y aislamiento
- b) Cultivos repetidos de la piel, mucosas nasales, hemocultivo, urocultivo entre otros.
- c) Los catéteres y sondas deben manejarse prestando atención esmerada a la asepsia y enviarse a cultivar al ser retirados.

En la evaluación inicial dentro de las primeras 24/48 horas del evento, el paciente debe ser valorado por especialistas correspondientes a los órganos blanco de SSJ/NET y posteriormente según la evolución clínica. Realizar monitoreo de los factores de riesgo del SCORTEN. Utilizar, si se dispone del recurso, las camas fluidificadas. Realizar la vigilancia de la pérdida de líquidos corporales, controlar la temperatura ambiental y prevenir la broncoaspiración. El antiséptico empleado con mayor frecuencia es la clorhexidina al 0,05%. Se recomienda como tratamiento complementario local en pacientes con SSJ en lesiones orales usar permanganato de potasio o sulfato de cobre (alibour) diluido al 1:5 ó 10 mil de acuerdo a superficie corporal afectada en forma de baños 2 veces al día en piel afectada. Debe evitarse el empleo de vendajes o apósitos adhesivos por el daño y el dolor que se produce al despegarlos. Deben evitarse los traumatismos a la piel ya que facilitan que la extensión de piel afectada aumente.

El manejo de líquidos en pacientes con SSJ/NET es diferente al de los pacientes quemados, la respuesta de la epidermis a las citocinas y la lesión microvascular es menor, las pérdidas

insensible son de 2 a 3 L por día en adultos con 50% SCT afectada por lo que los adultos pueden requerir de 5 a 7 L/24 horas. Se recomienda una estrategia de metas fisiológicas para mantener un volumen urinario de 0.5 a 1.0 ml/kg/h y evitar la sobrecarga de volumen. Es preferible el empleo de vías venosas periféricas, localizadas en zonas no afectadas. La cantidad de líquidos se calcula midiendo el área de la superficie corporal afectada.

Las necesidades de los pacientes con NET son de dos tercios o tres cuartos de lo que necesita un paciente quemado en la misma extensión. Una buena medida para una reposición adecuada es que la diuresis se mantenga entre 0,5 y 1ml/kg/h. La elevación de la temperatura ambiental a 30-32° C reduce la pérdida de calor a través de la piel y los escalofríos y da comodidad al paciente. Para ello pueden emplearse mantas térmicas o lámparas infrarrojas. Los baños antisépticos deben realizarse a 35-38° C.

La fase aguda persiste generalmente por 2 a 6 semanas. En la fase aguda existe quemosis e hiperemia conjuntival. Los párpados pueden estar edematizados y eritematosos. Después del estadio vesicular agudo, en horas o días aparece una conjuntivitis típica. Es fundamental el cuidado broncopulmonar. Deben emplearse nebulizaciones para facilitar la expectoración y fisioterapia. La hipoxemia suele indicar afección traqueobronqueal y requerir intubación, aspiración y ventilación mecánica.

### Tratamiento farmacológico

Se recomienda la inmunoglobulina en las primeras 48-72 hrs de la aparición de las lesiones ampollosas, sin embargo no se ha probado su utilidad y es un recurso de alto costo por lo cual su utilización deberá estar autorizado bajo protocolo de estudio. El tratamiento con IGIV parece ser de utilidad en pacientes con SSJ y NET, la dosis usada de 0.5 a 1 g/kg/dosis administrada en 3-4 días es efectiva y segura. Sin embargo hace falta aún el desarrollo de un estudio prospectivo multicéntrico controlado aleatorizado para demostrar su eficacia y establecer comparación con otros tipos de tratamiento.<sup>11</sup>

Dado que no hay evidencia concluyente para el uso de corticosteroides e incluso en algunos estudios se les atribuye empeoramiento de la sintomatología, no se recomienda su uso. No se ha demostrado la eficacia del uso de la ciclofosfamida por lo cual no se recomienda. Aunque se ha reportado el uso de ciclosporina en el SSJ con buenos resultados, aún no disponemos de estudios concluyentes que respalden su uso.

No se recomienda la utilización de talidomida para el SSJ/NET ya que incrementa la mortalidad. Se recomienda como profilaxis de tromboembolia la enoxaparina 40 mg SC cada 24 horas o dosis terapéutica 1 mg/Kg/día.

No se recomienda la utilización de talidomida para el SSJ/NET ya que incrementa la mortalidad. Se recomienda como profilaxis de tromboembolia la enoxaparina 40 mg SC cada 24 horas o dosis terapéutica 1 mg/Kg/día. Durante el traslado a una unidad de cuidados intensivos en los pacientes con SSJ/NET, es importante controlar el dolor. El empleo de antiácidos disminuye el riesgo de hemorragia digestiva gástrica y el soporte emocional es importante, y si la función respiratoria del enfermo lo permite, la administración de ansiolíticos.

### Complicaciones

Las complicaciones se producen por la afección orgánica con compromiso de los sistemas respiratorio, cardiovascular, gastrointestinal y renal. Entre los síntomas por daño renal están las alteraciones electrolíticas, la hiperazoemiaprerenal, la necrosis tubular y el desarrollo de una falla renal aguda. La patogénesis de la disfunción renal es consecuencia de una serie de factores, entre ellos las propiedades nefrotóxicas de las citocinas implicadas en el SSJ y la NET, la hipovolemia y la disminución del gasto cardíaco.

El compromiso pulmonar puede presentarse como una bronquiolitis obliterante o una neumonitis difusa intersticial. Se recomienda mantener la vigilancia sintomática respiratoria durante la evolución de la enfermedad, aunque las radiografías torácicas sean normales, para poder proporcionar una atención oportuna. Como consecuencia del estado hipermetabólico con hipoalbuminemia e hipogammaglobulinemia que presenta el paciente y la falla de la función protectora de la epidermis se genera el riesgo de desarrollar sepsis, que es la primera causa de muerte.

### Pronóstico

Entre los factores que se han correlacionado con un peor pronóstico se hallan la edad avanzada del paciente, alteraciones hematológicas como trombocitopenia, neutropenia y linfopenia, además de la elevación de la creatinina sérica. Las lesiones comienzan a sanar a través de la reepitelización por la migración de los queratinocitos de su reservorio en los folículos pilosos, con una recuperación en tres semanas. Puede ocurrir, como secuelas, una hiperpigmentación residual, la distrofia de la uña y la pérdida difusa de cabello, así como sinequias vaginales, sinequias conjuntivales, entropión y ceguera.

Finkelstein<sup>12</sup>, analizaron la recurrencia del SSJ y la NET en una cohorte de 581 pacientes y encontraron una media de tiempo hasta el segundo episodio de 315 días en el 7.2% de los pacientes. Entre las probables causas de recaída se hallan la susceptibilidad genética y el uso de medicamentos que puedan tener una reacción cruzada por la similitud de la estructura química con los fármacos causantes del primer episodio. Los pacientes con antecedentes de reacción medicamentosa a carbamacepina deben evitar la ingesta de fenitoína y fenobarbital; en el caso de antibióticos como  $\beta$ -lactámicos, deben evitarse las penicilinas, las cefalosporinas y los carbapenémicos y en el caso de las sulfonas, el sulfametoxazol, la sulfadiazina, la sulfapiridina y el sulfametizol.

### Conclusiones

Es importante realizar un diagnóstico temprano de estas enfermedades para suspender lo más pronto posible el fármaco causante. Así mismo, deben identificarse los marcadores de severidad para monitorizar la evolución e iniciar el tratamiento de soporte y específico que permita la detención, curación y prevención de las complicaciones y secuelas de la enfermedad.

Un pilar fundamental del acto médico es tener un diagnóstico claro y certero en los pacientes antes de iniciar cualquier tipo de terapia, sin encasillarlos prematuramente en un diagnóstico específico, lo cual lleva a exponer a los pacientes a riesgos innecesarios derivados de un manejo inapropiado. Así mismo, es importante realizar una adecuada selección de la terapia dentro del arsenal terapéutico de la epilepsia, poniendo siempre en consideración criterios de eficacia, seguridad, conveniencia, y costo, para llegar a una escogencia óptima de la medicación.

### Referencias

1. Su SC, Chung WH. Update on pathobiology in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Dermatologica Sinica*. 2013;31:175-180.
2. Martínez-Cabriales SA, Gómez-Flores M, Ocampo-Candiani O. Actualidades en farmacodermias severas: síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET). *Gac Med Mex*. 2015;151:777-87.
3. Domínguez Domínguez C, Bonilla Briceño JV, Buitrago Marín C, Calderón Ospina CA. Síndrome de Stevens-Johnson asociado a fenitoína en una paciente colombiana con síndrome convulsivo focal. *Medicas UIS*. 2012;25 (2): 155-62.
4. Guía de Práctica Clínica Diagnóstico y Tratamiento del Síndrome de Stevens Johnson/Necrólisis Epidérmica Tóxica, México; Secretaría de Salud, 2011.
5. Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A et al. Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: Assessment of Medication Risks with Emphasis on Recently Marketed Drugs. The EuroSCAR-Study. *J Invest Dermatol*. 2008;128(1): 35-44.
6. Hirata-Koizumi M, Saito M, Miyake S, Hasegawa R. Adverse events caused by drug interaction involving glucuronconjugates of zidovudine, valproic acid and lamotrigine, and analysis of how such potential events are discussed in package inserts of Japan, UK and USA. *J Clin Pharm Ther*. 2007; 32 (2): 177-185.
7. Huang LY, Liao WC, Chiou CC, Lou JP, Hu P, Ko FC. Fatal Toxic Epidermal Necrolysis Induced by Carbamazepine Treatment in a Patient Who Previously had Carbamazepine-induced Stevens-Johnson Syndrome. *J Formos Med Assoc*. 2007; 106 (12): 1032-1037.
8. Sotelo-Cruz N, Hurtado-Valenzuela J, Rascón-Alcantar A. Síndrome de Stevens-Johnson. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2005; 62(1):25-32.
9. Alerhand S, Casella C, Koyfman A. Stevens-Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis in the pediatric population: A Review. *Pediatr Emerg Care*. 2016;32(7):472-476.
10. Reynoso von Drateln C, Villagrán Plascencia M, Rodríguez Martínez N et al. Abordaje terapéutico del síndrome de necrólisis epidérmica tóxica *Dermatología Rev Mex* 2009;53(6):288-94
11. Gelfand EW. Intravenous immune globulin in autoimmune and inflammatory diseases. *N Engl J Med*. 2012;367(21):2015-25.
12. Finkelstein Y, Macdonald EM, Juurlink DN. Recurrence of Steven-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis-reply. *JAMA*. 2014 Oct 15;312(15):1591.