

Espectro de la necrolisis epidérmica: Síndrome de Stevens Johnson / necrolisis epidérmica tóxica: a propósito de caso clínico

Spectrum of epidermal necrolysis: Stevens Johnson Syndrome / toxic epidermal necrolysis: about clinical case

Katherine Saji¹, Alex Ventura-León², Gadwyn Sánchez³

RESUMEN

Mujer de 16 años natural de Arequipa con diagnóstico reciente de epilepsia secundaria a malformación arterio-venosa cerebral con indicación de uso de carbamazepina, presenta cuadro clínico a los 11 días de inicio de anticonvulsivante caracterizado por fiebre, secreción y prurito ocular con dificultad a la apertura palpebral y posterior aparición de lesiones pápalo – vesiculares confluyentes con posterior exfoliación de piel y mucosas (oral, genital), que abarca aproximadamente el 25% de la SC. Se instauró tratamiento con ciclosporina e inmunoglobulina humana con mejoría clínica adecuada. Se hizo el diagnóstico de SSJ/NET (Síndrome de Stevens Johnson/ Necrólisis Epidérmica Tóxica) overlap (solapamiento) inducido por carbamazepina considerando reacción adversa medicamentosa idiosincrática. El SSJ y la NET son reacciones adversas severas infrecuentes y potencialmente mortales que deben ser consideradas variantes severas de una misma entidad, la necrólisis epidérmica, considerando la relación frecuente al consumo de un fármaco. Se muestra la importancia de instaurar tratamiento de soporte óptimo, de manera precoz y la interrupción inmediata de los fármacos causantes, para mejorar el pronóstico de la enfermedad. No se cuenta con tratamiento dirigido a pesar de nuevas descripciones interesantes desde el punto de vista fisiopatológico.

PALABRAS CLAVE: Necrólisis epidérmica, efectos adversos, Síndrome Stevens Johnson, Necrólisis epidérmica tóxica, carbamazepina.

Dermatol Peru 2021;31 (1): 136-143

ABSTRACT

A 16-year-old woman from Arequipa with a recent diagnosis of epilepsy secondary to cerebral arteriovenous malformation with an indication of carbamazepine, presents a clinical course of 11 days after starting anticonvulsants characterized by fever, discharge and ocular itching with difficulty in opening the eyes and thereafter of confluent papulo-vesicular lesions with subsequent exfoliation of skin and mucous membranes (oral,

genital), which covers approximately 25% of the body surface. She was treated with cyclosporine and human immunoglobulin having an adequate clinical improvement. The diagnosis of SJS/TEN (Stevens Johnson Syndrome/ Toxic Epidermal Necrolysis) overlap induced by carbamazepine was made considering an idiosyncratic adverse drug reaction. SJS and TEN are infrequent and particularly fatal severe adverse reactions that should be considered severe variants of the same entity, epidermal necrolysis, considering the frequent relationship to the consumption of a drug. It's important to establish optimal support treatment, earlier and the immediate interruption of the causative drugs, to improve the prognosis of the disease. There is no targeted treatment despite of interesting new descriptions from the physiopathological point of view.

KEY WORDS: Adverse effects, Stevens Johnson syndrome, overlap, Toxic epidermal necrolysis, carbamazepine.

1. Médico residente del primer año de dermatología. Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.
2. Médico Patólogo del Hospital Cayetano Heredia y del Laboratorio Unilabs. Docente de la Universidad Peruana Cayetano Heredia.
3. Jefe del servicio de dermatología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.

INTRODUCCIÓN

La necrolisis epidérmica (NE) es un espectro de enfermedad y debemos considerar variantes de la misma al SSJ y la NET. Ésta enfermedad se considera una reacción cutánea adversa grave que consiste en la necrosis generalizada de queratinocitos en el contexto de una activación inmune inapropiada por ciertos medicamentos o sus propios metabolitos¹.

La carbamazepina es uno de los medicamentos más relacionados a esta reacción adversa potencialmente mortal. Otros adicionalmente son los antiretrovirales, antituberculosos, sulfonamidas, penicilinas, alopurinol, antiinflamatorios no esteroideos entre otros.

Las variantes de la NE se diferencian en el porcentaje de piel afectada tal como el SSJ es menos del 10% de superficie corporal (SC), SSJ/NET implica del 10 – 30% SC y NET más del 30% de SC comprometida².

Es de importancia el estudio del espectro de la NE ya que la mortalidad continúa siendo elevada a pesar de tener mejores conocimientos en cuanto a la clínica, fisiopatología, histología e incluso avances en el tratamiento farmacológico. El manejo debe ser multidisciplinario tal cual se muestra en el caso clínico presentado.

CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de una mujer de 16 años, natural de Arequipa - Perú con reciente diagnóstico de epilepsia secundaria a probable malformación cortical occipital con indicación de uso de carbamazepina 100 mg cada 12h por vía oral (VO). Presentó cuadro clínico de once días después del inicio de toma de anticonvulsivante, caracterizado por prurito y congestión ocular, leve dolor a la deglución. Se agregó a los dos días, fiebre cuantificada en 38.5° acompañado de erupción de máculas eritematosas de tamaño y forma irregulares con tendencia a confluir a predominio de tronco. De manera particular, recibe gentamicina 3% 2 gotas cada 8h en ambos ojos, prednisona 20mg/día VO y clorfenamina 12 mg/d por 3 días VO con empeoramiento del cuadro clínico, por lo cual es llevada al hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, siendo internada en el servicio de dermatología.

Se decidió suspensión inmediata del medicamento anticonvulsivante al día 15 días después de su inicio. Durante el primer y segundo día de hospitalización se exacerbó el cuadro con aparición de lesiones vesiculosas y ampollares confluyentes, grises, presencia del signo de Nikolski positivo, en región facial, cervical, tórax anterior y posterior que abarcaron aproximadamente el 25% de la

superficie cutánea. Se instauró lesiones costrosas necróticas, y desprendimiento espontáneo de la misma, se acompañó de eritema de mucosa oral, genital y necrosis de mucosa oral (Figura N° 1)

Adicionalmente, se realizaron exámenes de desfocalización tales como cultivos de secreción de ampolla, secreción faríngea, ótica, nasal, con resultados negativos. Exámenes auxiliares de función renal, hepática y medio interno dentro de valores normales; serología para VIH negativo. Así como la ejecución de biopsia de la lesión de piel con resultados histológicos de queratinocitos apoptóticos dispersos en las capas basales y suprabasales de la epidermis. La evaluación de la puntuación de necrosis epidérmica tóxica (SCORTEN) en el día 1 indicó una puntuación de 0 (Figura N° 2).



Figura N° 1. Características clínicas del SSJ/NET. Evolución post suspensión de carbamazepina. A y B: Primer día. C y D: Cuarto día. E: Décimo día. F: Décimo segundo día.

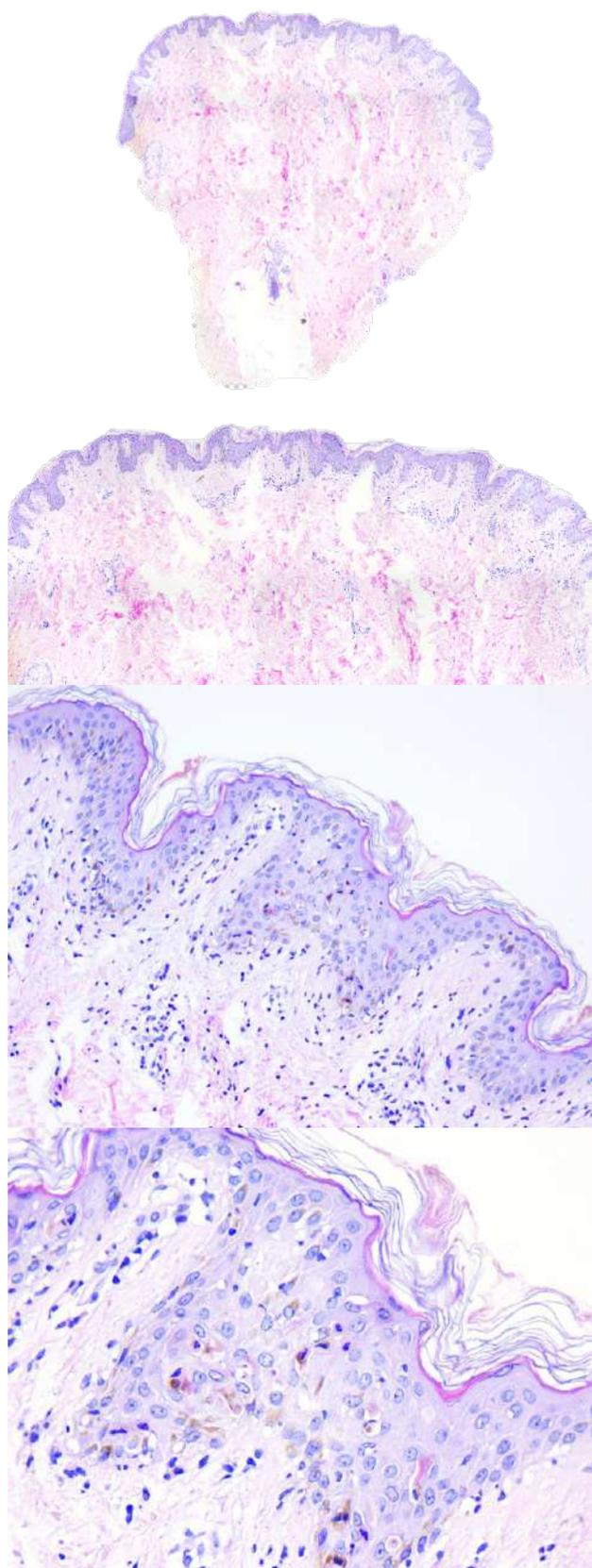


Figura N° 2. Imágenes histológicas de necrolisis epidérmica: Apoptosis de queratinocitos, necrosis celular parcheada, separación de la unión dermoepidérmica (sutil), infiltrado superficial con algunos eosinófilos.

Se inicia ciclosporina en solución a dosis 5 mg/kg/d siendo dosis/paciente de 1.30 ml/día, divididos en dos dosis por día. Fue evaluada por los servicios de oftalmología, catalogando el cuadro como conjuntivitis purulenta indicando moxifloxacino oftálmico por 7 días; adicionalmente, neurología indica levetiracetam 500mg cada 12h por VO, no llevado a cabo hasta 15 días después de suspensión del primer anticonvulsivante por imposibilidad de tomas por VO; otorrinolaringología inicia ciprofloxacino ótico por 10 días, ginecología con indicación de cotrimazol 1% tópico. Por falta de no mejoría clínica notoria y aparición de nuevas lesiones dérmica se decide al 4to día de hospitalización inicio de Inmunoglobulina humana 45g/d por 5 días, con mejoría clínica adecuada al tercer día de uso.

Por lesiones esfaceladas de región oro-esofágica, no se logra alimentación adecuada, motivo por el cual la paciente es autorizada para inicio de alimentación enteral, por falta de aceptación de los padres no se logra ejecutar indicación. Paciente continuó con alimentación líquida a tolerancia con mejoría franca al día 12 de evolución (Figura N° 3).

Se decide transferencia al servicio de neurología para la decisión del manejo médico por problema de fondo inicial con estudios pertinentes. Hasta el momento la edición de este artículo, la paciente continúa con manejo médico tomando levetiracetam 500mg cada 12h VO sin nuevas crisis convulsivas y tampoco manifestaciones dermatológicas.

DISCUSIÓN

El SSJ y la NET son reacciones mucocutáneas adversas infrecuentes y potencialmente mortales en el contexto de una activación inmune inapropiada por ciertos medicamentos o sus metabolitos¹. Se consideran consecuencia de la



Figura N° 3. Imágenes histológicas de necrolisis epidérmica: Apoptosis de queratinocitos, necrosis celular parcheada, separación de la unión dermoepidérmica (sutil), infiltrado superficial con algunos eosinófilos.

muerte celular extensa de los queratinocitos que da lugar a la separación de áreas significativas de la piel en la unión dermoepidérmica, lo que provoca el aspecto de piel escaldada².

Teniendo en cuenta que SSJ y NET comparten el patrón clínico, hallazgos histológicos, etiológicos, factores de riesgo y mecanismos fisiopatológicos, se consideran variantes severas de una misma entidad, que solo se diferencia en la extensión de la enfermedad, con posibilidad de poder designar a la enfermedad como necrolisis epidérmica o epitelial (NE)³.

La NET es rara y es más frecuente en mujeres con proporción 2:1, aparece entre los 2 - 78 años de edad con promedio de 25 años (4). La incidencia anual aproximada es de 1,2 - 6 por millón (SSJ) y 0,4 - 1,2 por millón (NET). Ciertos grupos de pacientes tienen más riesgo de sufrir éste espectro de enfermedades como aquellos que metabolizan los fármacos más lentamente (genotipos de acetilador lento), inmunodeprimidos (ej. linfomas, VIH - cuyo riesgo es 1000 veces mayor que en la población general).

La mortalidad depende de factores como la edad del paciente y la extensión del desprendimiento epidérmico. No obstante, varía del 25 al 50% (una media del 25-35%) en pacientes con NET, y aproximadamente el 5% en paciente con SSJ⁵.

SSJ y NET presentan componente genético, considerando factores de riesgo a aquellos que metabolizan los fármacos lentamente (genotipos acetiladores lentos), inmunodeprimidos, administración simultánea de radioterapia y antiepilépticos y poblaciones con alelos específicos del complejo de histocompatibilidad humano (HLA), como el HLA - B *15:02 en población asiática expuestos a carbamazepina⁶.

Aquellos que tienen los alelos específicos del complejo principal de histocompatibilidad (HLA) como por ejemplo en la población asiática y la población procedente de Indonesia que están expuestos a la carbamazepina y el HLA-B* 58:01 en la población china de etnia expuestos al alopurinol tienen predisposición a presentar la enfermedad⁷ (Tabla 1).

El fenotipo del antígeno HLA-B12 se asocia con una mayor incidencia de NET. La reacción a las sulfamidas se asocia con A29, B12 y DR7, mientras que la reacción a los derivados del oxicam se asocia con A2 y B2⁸.

Existe la relación de más del 95% de NET por uso de medicamentos y tan solo del 50% atribuido en el SSJ, pero estos porcentajes debemos considerar una subestimación por confusión previa en la distinción del espectro de enfermedad

Tabla 1. Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET): epidemiología y factores de riesgo. Adaptado de Bolognia referencias^{7, 9, 10, 11}

▲ Incidencia anual	1,2-6 por millón (SSJ)
	0,4-1,2 por millón (NET)
▲ Proporción mujeres:hombres	1,5:1
▲ Factores de riesgo	<p>Genotipos acetiladores lentos</p> <p>Inmunodepresión (p. ej., infección por el VIH, linfoma)</p> <p>Administración simultánea de radioterapia y antiepilépticos (más frecuente en tumores cerebrales)</p> <p>HLA-B*15:02: personas asiáticas (en particular la población china han, tailandesa y malaya)† y del este de la India expuestas a carbamazepina</p> <p>HLA-B*15:02: chinos han/lamotrigina</p> <p>HLA-B*15:02: Chinos han/fenitoína</p> <p>HLA-A*31:01: Europeos/carbamazepina</p> <p>HLA-B*58:01: chinos han/alopurinol</p>

†La prevalencia de HLA-B*15:02 varía del 4 al 15% en las poblaciones afectadas, pero es extremadamente infrecuente en europeos del norte (< 0,01%).

con el eritema multiforme. Los fármacos más implicados son los antibióticos (sulfonamidas, betalactámicos, quinolonas, cefalosporinas), antiinflamatorios no esteroideos, antiepilépticos aromáticos (mayor relación los primeros 2 meses de inicio de tratamiento), antiretrovirales y antituberculosos¹². Recientes estudios han reportado el uso de inhibidores de la recaptación de la serotonina (fluoxetina, paroxetina, fluvoxamina y mirtazapina). Además, recordar la relación de infecciones (*Mycoplasma pneumoniae*) o vacunas asociadas a la necrolisis epidérmica en menor proporción.

La patogenia del espectro de la necrolisis epidérmica aún se entiende de forma parcial. Se cree que se inicia una respuesta inmunitaria a un complejo antigénico formado por la reacción de metabolitos (reactivos intermedios de fármacos) con ciertos tejidos del huésped¹³. Los fármacos pueden desencadenar la apoptosis masiva de queratinocitos epidérmicos, formando ampollas y denudación, postulando teorías como la mayor producción de FasL (Fas Ligando) en los queratinocitos, dando lugar a la activación de una vía apoptótica. Otra teoría es la interacción entre las células que expresan HLA1 y los LTc CD8+ que podrían liberar perforina y granzima B (causando apoptosis). La tercera teoría se relaciona con la activación de los monocitos por el fármaco, produciendo anexina A1 que induce apoptosis de los queratinocitos

por unión al receptor 1 de péptido formilado (FPR1). Una cuarta teoría, soporta la activación de los LTc CD8+ y LT NK que secretan granulosa, causando muerte de queratinocitos sin contacto celular. La Ig IV contienen anticuerpos frente a Fas que pueden bloquear la unión de FasL a Fas¹⁴.

Adicionalmente, se ha sugerido que los queratinocitos metabolizan anormalmente el agente responsable, produciendo un metabolito que se une con la molécula HLA en la superficie celular, y es reconocido por linfocitos citotóxicos. Estos linfocitos migran dentro de la epidermis, reaccionan con los queratinocitos y causan necrólisis epidérmica.

Recientemente, las especies reactivas de oxígeno (ROS) formadas dentro de los queratinocitos también han sido implicadas. Se cree que el daño intracelular por ROS precede a la activación de los sistemas Protocolo apoptóticos^{8,9}.

En la fisiopatología que explica la pérdida cutánea extensa (se asocia la pérdida masiva de fluidos, con fracaso pre-renal agudo), respuesta inflamatoria sistémica (caracterizada por taquicardia, taquipnea, fiebre y leucocitosis) y afectación mucosa (a nivel del tracto respiratorio, puede llevar a la insuficiencia respiratoria aguda). En este contexto puede requerir el paciente soporte ventilatorio.

El periodo de latencia media (rango intercuartílico) para el desarrollo del SSJ/NET es de 7-21 días desde el inicio de la droga, pero puede producirse a los 2 días en una reexposición al fármaco. Se puede utilizar el algoritmo de la necrólisis epidérmica causada por drogas (ALDEN), el cual consiste en un sistema de puntuación para SSJ y NET, se considera el tiempo de latencia entre el inicio de la toma de la droga y la aparición de las lesiones dérmicas, uso de la droga hasta el día del inicio de la clínica, exposición previa a la droga y tipo de droga consumida, si se logra obtener una puntuación $> 0 = 6$ es muy probable que la causa de enfermedad sea por la droga¹⁵.

Algunos autores dividen el curso clínico que puede transcurrir en 3 fases: Período prodrómico, período de necrólisis y período de reepitelización. Inicialmente puede aparecer síntomas como fiebre, escozor ocular, disfagia, dolor cutáneo de moderado a severo, astenia pudiendo preceder cualquiera de ellas 1 -3 días a las lesiones cutáneas. Éstas suelen aparecer primero en el tronco, cuello, cara y se extienden a la zona próximas de miembros superiores. No hay compromiso de zonas distales, palmas ni plantas. Puede existir daño de mucosas oral, ocular y genital (>90% de pacientes) afectación de la vía respiratoria en el 25% de los pacientes con NET o incluso digestivas (esofagitis, colitis)¹⁶.

En el segundo periodo, las lesiones cutáneas aparecen primero como maculas eritematosas purpúricas (rojo oscuro) de tamaño y forma irregular con tendencia a confluir, dolor y quemazón si se agrega afectación de mucosas y dolor, se debe sospechar mayor riesgo de progresión de la necrólisis epidérmica. Sin desprendimiento cutáneo espontáneo se debe buscar signo de Nikosky a la presión tangencial. Con la progresión de la enfermedad, las lesiones maculares se tornan grises por la necrosis de la epidermis (demora de horas a días). Posteriormente se puede dar la aparición de las ampollas flácidas que pueden tornarse hemorrágicas y excarcelación llegando a lucir como “piel escaldada”.

El periodo de re-epitelización se puede prolongar entre una y tres semanas, en función de la extensión y la gravedad del cuadro clínico. La evolución de la enfermedad es impredecible, ya que es difícil determinar cuándo finalizará. Las hiper e hipopigmentaciones ocurren en prácticamente todos los pacientes. Se presenta la onicomadesis (caída de las uñas) que al crecer nuevamente pueden desarrollar deformidades.

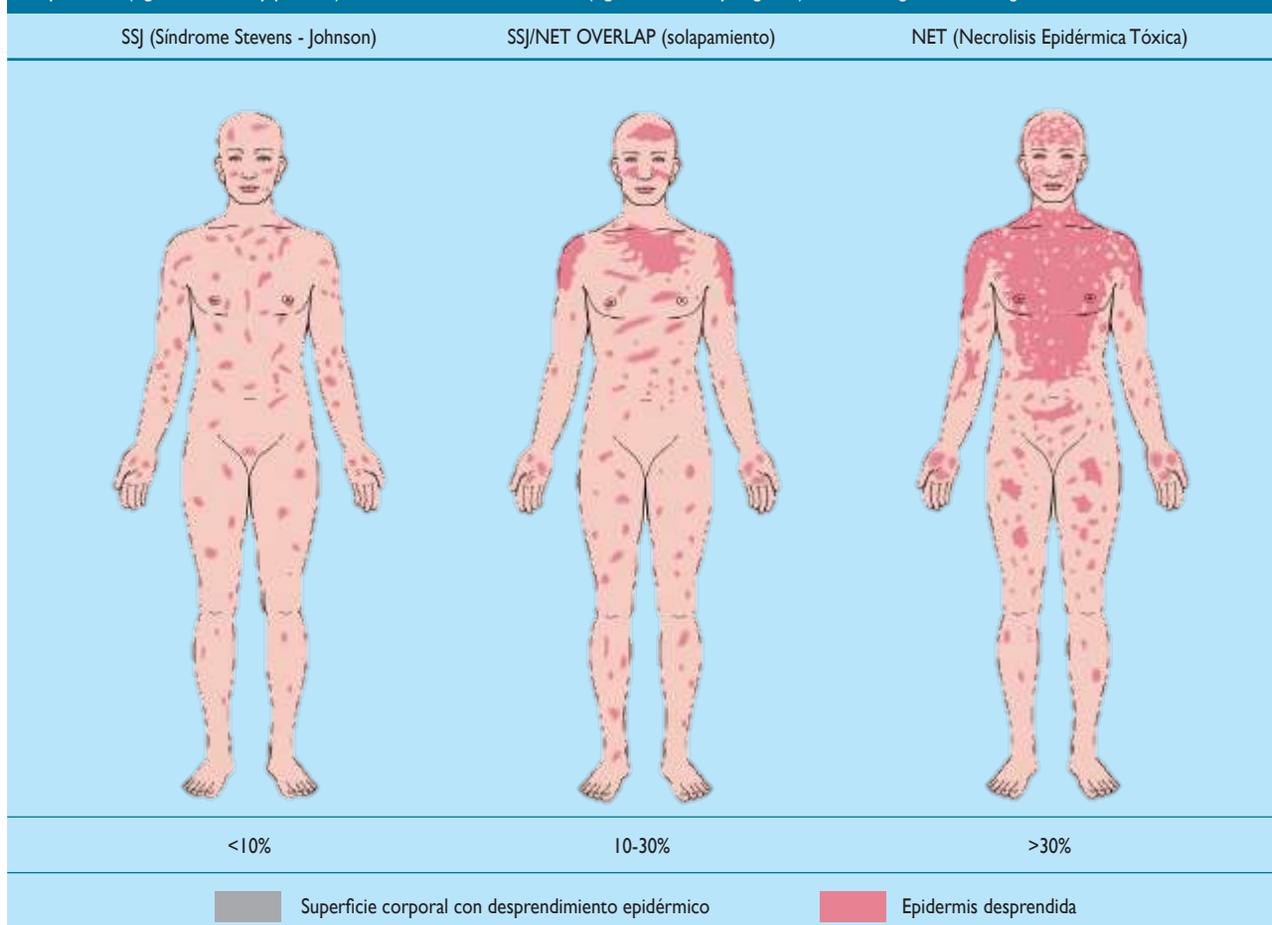
Considerando a la NE y sus variantes, se logra diferenciar clínicamente el SSJ y la NET por el porcentaje de extensión del desprendimiento cutáneo permitiendo la clasificación del paciente en tres grupos: SSJ: < 10% de la superficie corporal (SC), SSJ/NET solapamiento: 10-30% de la SC NET: > 30% de la SC¹⁷ (Tabla 2).

Se puede predecir el riesgo de mortalidad aplicando una puntuación de gravedad de la enfermedad, elaborada específicamente para predecir la respuesta clínica de la NET, SCORTEN (Simplified Acute Physiology Score and a burn scoring system)¹⁸. El mal pronóstico en la NET se ve relacionado a la mayor edad, extensión del desprendimiento epidérmico y sobre todo a la retirada tardía de la droga que ensombrece el pronóstico, ya que no existe tratamiento específico, a pesar de nuevas descripciones interesantes¹⁹. SCORTEN es una escala de valoración de la gravedad de la enfermedad que se aplica a la NET y en la que se combinan siete parámetros con el mismo peso para predecir el pronóstico - mortalidad (Figura N° 4). Una muerte, en promedio de uno cada tres pacientes con NET, y se debe en gran medida a infecciones (S. aureus y Pseudomona aeruginosa).

Se ha estimado que la retirada inmediata del fármaco causante reduce el riesgo de muerte en un 30% diario¹².

Para confirmar el diagnóstico de necrólisis epidérmica es útil la histología, teniendo en cuenta las diferencias con el síndrome de piel escaldada (SSSS), ampollas subcorneas localizadas en capa granulosa de la epidermis y en la pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA),

Tabla 2. Espectro de la enfermedad según la superficie corporal con desprendimiento epidérmico. Las medidas deben incluir la epidermis desprendida y desprendible (signo de Nikolsky positivo), no solo las áreas eritematosas (signo de Nikolsky negativo). *Cuadro Bologna Dermatología 4TA EDICION*



Factores pronósticos de la necrolisis epidérmica tóxica (score SCORTEN)*

Criterios: 1 punto por cada condición

Factores pronósticos	Puntos
▲ Edad > 40 años	1
▲ Frecuencia cardíaca > 120 LPM	1
▲ Cáncer o neoplasia hemáticas	1
▲ SC afectada en 1 día > 10%	1
▲ Concentración de urea en suero (> 10 mmol/l)	1
▲ Concentración de bicarbonato sérico (<20 mmol/l)	1
▲ Concentración sérica de glucosa (> 14 mmol/l)	1

Figura N° 4. SCORTEN: Sistema de clasificación pronóstica y mortalidad para pacientes con NET. Se usan 7 factores pronósticos. Puntuación total (tasa de mortalidad): 0 - 1 (3,2%); 2 (12,2%); 3 (35,5%); 4 (58,3%); > 5 (90,0%). *Adaptado de: Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocchi M, Roujeau JC, Revuz J, Wolkenstein P. SCORTEN: a severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol.* 2000;115(6):149-53 (20)

acúmulos de infiltrado neutrófilo sin necrolisis epidérmica del grosor completo de la epidermis.

El tratamiento médico de apoyo requiere diagnóstico temprano y retirada inmediata del fármaco causante probable. El tratamiento sintomático es análogo a las que se realiza en las quemaduras térmicas graves y evitar complicaciones asociadas (hipovolemia, el desequilibrio de electrolitos, la insuficiencia renal y la septicemia). Es esencial la hidratación, apoyo nutricional, cuidado de las heridas, de forma adecuada y ha de recibir el tratamiento apropiado en la unidad de grandes quemados: Garantizar el acceso venoso, considerar la necesidad de intubación orotraqueal, y monitorización de los signos vitales.

El uso de corticoesteroides continúa siendo controvertido, ya que estudios observacionales han demostrado un aumento de las complicaciones y de mortalidad. Pero estudios

posteriores han sugerido que si se administran de forma precoz durante un periodo corto a dosis moderadas altas (prednisona 1 - 2mg/kg durante 3 - 5 días/ dexametasona 1.5mg/kg/día por 3 días) pueden asociarse con efectos beneficiosos), sin embargo, en un metanálisis de serie de casos no ha confirmado el efecto beneficioso²¹.

Hasta el momento no existe tratamiento específico con eficacia demostrada en ensayos clínicos. Pero existen trabajos descriptivos donde se evidencia el uso de ciclofosfamida (actualmente fuera de uso en la NE por leucopenia, linfopenia y sepsis), la plasmaféresis, la N-acetilcisteína 2 g/6 h (antioxidante e inhibidor del factor de transcripción pro-inflamatorio NF-kB) y, más recientemente, los inhibidores del TNF- α (p. ej., etanercept, infliximab) que han revelado resultados prometedores.

En una revisión retrospectiva de 71 pacientes con SSJ/ NET, la ciclosporina (3-5 mg/kg/día durante un promedio de 7 días y no superior a las 4 semanas) se asoció a una

tasa de mortalidad estandarizada de 0,43 en comparación con una tasa de mortalidad estandarizada de 1,43 para IgIV (dosis total media de 3 g/kg)²². Uno de los beneficios de la ciclosporina es el inicio de la reepitelización que se da en 2-5 días tras el inicio.

Se emplea IgIV desde 1998 ya que contiene anticuerpos que pueden inhibir la unión de FasL a Fas a dosis altas (0,75 g/kg/ día durante 4 días consecutivos) y se observó detención de la progresión del desprendimiento epidérmico. Desde entonces, numerosos casos y series de casos han analizado el efecto terapéutico de la IgIV sobre la NET, siendo resumidos en dos metanálisis donde se muestra que la dosis totales < 2 g/kg pueden ser insuficientes para obtener un efecto terapéutico óptimo, dosis más altas de IgIV (≥ 2 g/kg) se han relacionado con una tasa de supervivencia más alta y una tasa de mortalidad más baja²³. Contraindicaciones relativas para la IgIV incluyen un estado de hipercoagulabilidad y deficiencia de IgA, y no tanto enfermedad renal (Figura N° 5).

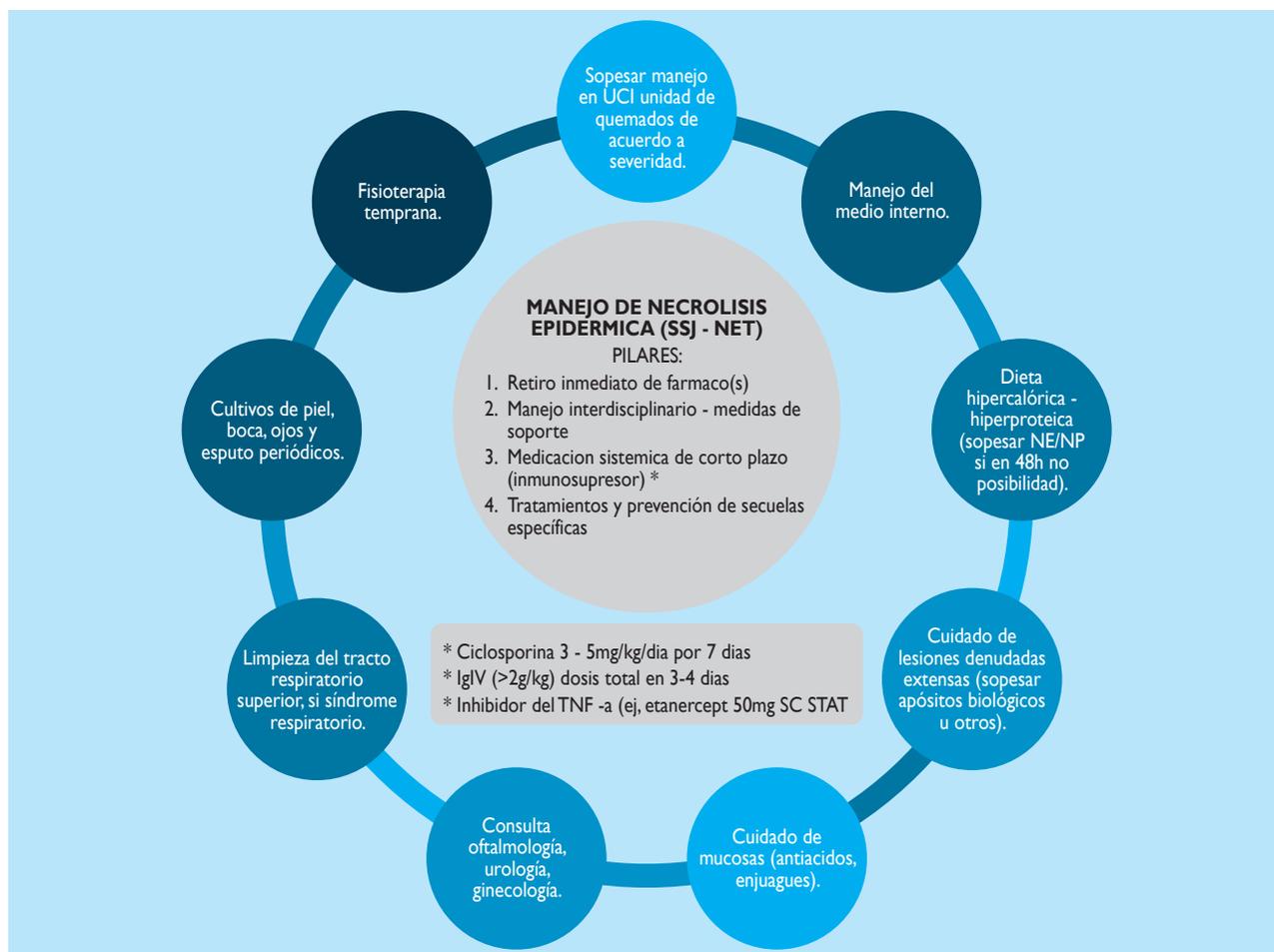


Figura N° 4. Manejo de necrolisis epidérmica, basado en pilares. Adaptado de *Bologna - Dermatología, sección 4*. NE: Nutrición enteral, NP: Nutrición parenteral. STAT: Una sola vez.

CONCLUSIONES

La necrolisis epidérmica es un espectro de enfermedad que engloba el SSSJ y la NET, considerando una patología mucocutánea rara, asociada al uso de medicamentos en un porcentaje alto. Uno de éstos es la carbamazepina el cual puede considerarse como una reacción idiosincrática, sin embargo, existe evidencia que sugiere predisposición genética (HLA) e interacción con la droga, LT CD8+, cascada inflamatoria – apoptótica. No existe evidencia robusta que permita recomendar un tratamiento farmacológico específico. En general el tratamiento con corticoides y ciclofosfamida está en desuso, pero diferentes centros utilizan como tratamiento inmunosupresor la inmunoglobulina o ciclosporina A. Se requiere estudios en países latinoamericanos para poder delimitar el riesgo fármaco - genómico al momento del inicio de las diferentes drogas para evitar, pero el clínico debe tener en cuenta siempre las reacciones adversas cutáneas debido a medicamentos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alfonso Estrella-Alonso. Necrolisis epidérmica tóxica: un paradigma de enfermedad crítica. fondos FEDER Instituto de Salud Carlos III FIS 15/01942. DOI: 10.5935/0103-507X.20170075
- Jean Bologna, *Dermatology* 4th edition. E Servier Saunders, (2018)
- Fitzpatrick, *Dermatología en medicina general*, 8va edición, McGraw-Hill (2014)
- Roberto Arenas, *Dermatología, Atlas, diagnóstico y tratamiento*, 7ma edición, McGraw-Hill (2019). Cap. 13.
- Weinand C, Xu W, Perbix W, et al. 27 years of a single burn centre experience with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: analysis of mortality risk for causative agents. *Burns* 2013;39:1449-55.
- Chen P, Lin JJ, Lu CS, et al. Carbamazepine-induced toxic effects and HLA-B*1502 screening in Taiwan. *N Engl J Med* 2011;364:1126-33.
- Hung SI, Chung WH, Liou LB, et al. HLA-B*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:4134-9.
- Abe R. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: soluble Fas ligand involvement in the pathomechanisms of these diseases. *J Dermatol Sci.* 2008;52(3):151-9.
- Chung WH, Hung SI, Hong HS, et al. Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome. *Nature* 2004;428:486.
- McCormack M, Alfievic A, Bourgeois S, et al. HLA-A*3101 and carbamazepine-induced hypersensitivity reactions in Europeans. *N Engl J Med* 2011;364:1134-43.
- Hsu DY, Brieve J, Silverberg NB, Silverberg JL. Morbidity and mortality of Stevens-Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis in United States adults. *J Invest Dermatol* 2016;136:1387-97.
- García-Doval I, LeCleach L, Bocquet H, et al. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: does early withdrawal of causative drugs decrease the risk of death? *Arch Dermatol* 2000;136:323-7.
- Yun J, Marcaida MJ, Eriksson KK, et al. Oxypurinol directly and immediately activates the drug-specific T cells via the preferential use of HLA-B*58:01. *J Immunol* 2014;192:2984-93.
- Nickloff B, J. (2008). Saving the skin from drug-induced detachment. *Nature Medicine*, 14(12), 1311–1313. doi:10.1038/nm1208-1311. DOI: 10.1038/nm1208-1311
- Sassolas B, Haddad C, Mockenhaupt M, Dunant A, Liss Y, Bork K, et al. ALDEN, an algorithm for assessment of drug causality in Stevens-Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis: comparison with case-control analysis. *Clin Pharmacol Ther.* 2010;88(1):60–8.
- Lebargy F, Volkenstein P, Gisselbrecht M, et al. Pulmonary complications in toxic epidermal necrolysis: a prospective clinical study. *Intensive Care Med* 1997;23:1237-44.
- Tatenda Masuka Josiah, An Interesting Case of Carbamazepine-Induced Stevens-Johnson Syndrome, *Drug Safety – Case Reports* (2019), <https://doi.org/10.1007/s40800-018-0095-y>
- Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocchi M, et al. SCORTEN: a severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2000;115:149-53.
- Auquier-Dunant A, Mockenhaupt M, Naldi L, et al. Correlations between clinical patterns and causes of erythema multiforme majus, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis: results of an international prospective study. *Arch Dermatol* 2002;138:1019-24.
- Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocchi M, et al. SCORTEN: a severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2000;115:149-53.
- Sekula P, Dunant A, Mockenhaupt M, Naldi L, Bouwes Bavinck JN, Halevy S, Kardaun S, Sidoroff A, Liss Y, Schumacher M, Roujeau JC; RegiSCAR study group. Comprehensive survival analysis of a cohort of patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol.* 2013;133(5):1197-204.
- Brice SL, Leahy MA, Ong L, et al. Examination of non-involved skin, previously involved skin, and peripheral blood for herpes simplex virus DNA in patients with recurrent herpes-associated erythema multiforme. *J Cutan Pathol* 1994;21:408-12.
- Barron SJ, Del Vecchio MT, Aronoff SC. Intravenous immunoglobulin in the treatment of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a meta-analysis with meta-regression of observational studies. *Int J Dermatol* 2015;54: 108-15.

Correspondencia: Katherine Augusta Saji Rondan
Email: alex.ventura.l@upch.pe