

Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica: experiencia clínica y revisión de la literatura especializada

Cecilia Laguna, Blanca Martín, Arantxa Torrijos, María L. García-Melgares e Isabel Febrer

Servicio de Dermatología. Hospital General Universitario de Valencia. España.

Resumen.—*Introducción.* El objetivo de este trabajo es reflejar la experiencia clínica del Servicio de Dermatología del Hospital General de Valencia en el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET) o síndrome de Lyell durante los últimos 15 años.

Métodos. A través de un estudio retrospectivo se recogieron datos sobre epidemiología, agentes causales probables, pruebas complementarias, patologías concomitantes, tratamiento, evolución y complicaciones.

Resultados. Se incluyeron 13 pacientes con edad media de 53 años. Los fármacos más frecuentemente implicados fueron los antibióticos (50%) seguidos de los anticomiciales (16,6%). Las mucosas se afectaron en el 84,6% de los casos. El 61,5% de los pacientes presentó clínica sistémica. El hallazgo de laboratorio más frecuente fue la hipoproteinemia. Los corticoides se emplearon en el 69% de casos y las inmunoglobulinas intravenosas, en el 15%. Dos pacientes oncológicos con diagnóstico de NET fallecieron (15% de mortalidad global).

Conclusiones. El SSJ y la NET son reacciones mucocutáneas poco frecuentes a menudo inducidas por fármacos que asocian una importante morbimortalidad. La patogenia permanece en parte desconocida y ningún tratamiento específico se ha demostrado claramente beneficioso, por lo que la mejor terapéutica consiste en el diagnóstico precoz, la retirada del fármaco sospechoso y la terapia de soporte.

Palabras clave: necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, síndrome de Lyell, toxicodermia.

STEVENS-JOHNSON SYNDROME AND TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS

Abstract.—*Introduction.* The aim of this work is to reflect the clinical experience of the Dermatology Department of Hospital General in Valencia with Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN) or Lyell's syndrome over the last 15 years.

Methods. Data on epidemiology, likely causal agents, complementary tests, concomitant pathologies, management, evolution and complications was gathered through a retrospective study.

Results. Thirteen patients were included, with a mean age of 53 years. The most frequently involved drugs were antibiotics (50%), followed by anti-convulsants (16.6%). The mucous membranes were involved in 84.6% of the cases. 61.5% of the patients presented with systemic symptoms. The most frequent laboratory finding was hypoproteinemia. Corticosteroids were used in 69% of the cases, and intravenous immunoglobulins in 15%. Two oncological patients with a diagnosis of TEN died (15% overall mortality).

Conclusions. SJS and TEN are infrequent mucocutaneous reactions, often drug induced, with significant associated morbidity and mortality. Their pathogenesis is still partially unknown, and no specific treatment has been proven to be clearly beneficial; therefore, the best treatment consists of early diagnosis, the withdrawal of the suspect drug and support therapy.

Key words: toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, Lyell's syndrome, toxicoderma.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET) o síndrome de Lyell son reacciones mucocutáneas poco frecuentes que destacan por su gravedad.

El presente trabajo refleja la experiencia clínica del servicio de Dermatología del Hospital General Universitario de Valencia entre los años 1990 y 2005 a través de una serie de 13 pacientes. Además, se ha realizado una revisión bibliográfica del tema centrada en tres aspectos básicos: clasificación clínica, etiopatogenia y tratamiento.

Correspondencia:

Cecilia Laguna. Servicio de Dermatología. Hospital General Universitario de Valencia. Avda. Tres Cruces, s/n. 46014 Valencia. España. cecipru@comv.es

Recibido el 3 de octubre de 2005.

Aceptado el 14 de febrero de 2006.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se llevó a cabo una búsqueda de todos los casos de SSJ y NET ingresados a cargo del Servicio de Dermatología del Hospital General Universitario de Valencia (HGUV) entre enero de 1990 y junio de 2005. También se incluyeron en el estudio 2 pacientes ingresados en Oncología en mayo de 2005, seguidos por Dermatología vía interconsulta hospitalaria. Todos estos pacientes estaban hospitalizados en planta y ninguno fue trasladado a la unidad de cuidados intensivos (UCI). Por otra parte, cabe señalar que el HGUV carece de Unidad de Quemados.

Se recogieron de forma sistemática los siguientes datos a partir de la historia clínica del paciente: diagnóstico, edad y sexo, el fármaco más probablemente implicado en cada caso, las enfermedades de base, si existía clínica sistémica, la afectación de las mucosas, el tipo y localización de las lesiones cutáneas, las prue-

TABLA 1. RESULTADOS

	Diagnóstico	Edad/ sexo	Fármaco sospechoso	Enfermedad de base	Pruebas complementarias	Tratamiento	Evolución
1	NET	38/V	Famotidina	Glomerulonefritis mesangiocapilar. Tratamiento con corticoides orales	Biopsia de NET Analítica: anemia normocítica, insuficiencia renal crónica Hipoproteinemia	Fluidos Heparina Seroalbúmina Corticoides sistémicos Antibioterapia Cuidados locales mucocutáneos	Complicaciones: leucopenia, deterioro de la función renal, bacteriemia por <i>S. aureus</i> Alta tras un mes Secuelas: sinequias prepucciales
2	SSJ	32/M	Sulfadiazina	VIH, toxoplasmosis cerebral	Leucopenia	Corticoides sistémicos Antibioterapia Cuidados locales	Alta sin secuelas a los 10 días
3	SSJ	68/V	Paracetamol	Fibrosis pulmonar. Tratamiento con corticoides orales	Analítica normal	Corticoides y antibióticos sistémicos Cuidados locales	Alta sin secuelas a los 15 días
4	SSJ	65/M	Alopurinol	Hiperuricemia Hipertensión arterial	Biopsia: SSJ Bioquímica: aumento del colesterol y transaminasas	Corticoides y antibióticos orales Cuidados locales	Alta sin secuelas a los 10 días
5	SSJ	36/V	Cotrimoxazol	VIH	Leucopenia	Cuidados locales	Alta sin secuelas a los 7 días
6	SSJ	76/M	Amoxicilina	Hipertensión/ insuficiencia renal crónica	Insuficiencia renal crónica	Corticoides orales Cuidados tópicos	Alta sin secuelas a los 10 días
7	NET	23/V	Ácido niflúmico		Aumento de GPT Biopsia de NET	Corticoides y antibióticos sistémicos, nutrición parenteral Cuidados tópicos	Alta sin secuelas a los 15 días
8	NET	72/M	Carbamazepina	Diabetes-2, cardiopatía isquémica, neuralgia trigémino	Hiperglucemia	Corticoides y antibióticos sistémicos, pentoxifilina, nutrición parenteral Cuidados locales	Alta sin secuelas a los 13 días
9	NET	82/V	Ciprofloxacino	Esquizofrenia	Leucocitosis Hipoproteinemia	Corticoides y antibióticos sistémicos Cuidados locales Suplemento proteico	Alta sin secuelas a los 12 días

(Continúa)

TABLA 1. RESULTADOS (Continuación)

	Diagnóstico	Edad/ sexo	Fármaco sospechoso	Enfermedad de base	Pruebas complementarias	Tratamiento	Evolución
10	NET	30/M		LES en tratamiento con corticoides orales	Hipoproteinemia Hipocomplementemia ANA y ANTI-RO+. Biopsia: NET	IGIV 55 g/día 4 días Cuidados locales Suplemento proteico	Alta sin secuelas a los 12 días
11	Super- posición	40/V	Lamotrigina	Epilepsia	Aumento VSG, leucopenia, anemia normocítica trombocitosis, hipoproteinemia	IGIV 90 g/día 3 días Cuidados locales Suplemento proteico	Alta sin secuelas a los 14 días
12	NET	64/M	Piperacilina- tazobactam	Cáncer de tiroides folicular con infiltración mediastínica. Ingresado por insuficiencia respiratoria	Anemia normocítica, hipoproteinemia, aumento enzimas hepáticas, aumento VSG, acidosis metabólica Biopsia: NET	Corticoides y antibióticos orales, heparina SC Suplemento proteico Cuidados locales	Tromboembolismo pulmonar, insuficiencia cardíaca congestiva, fallecimiento a la semana del cuadro
13	NET	60/V	Ciprofloxacino Quimioterapia: Irinotecán + 5-fluoracilo	Cáncer de colon con metástasis cerebral y hepática. Ingresado por neutropenia febril y diarrea	Pancitopenia con neutropenia, hipoproteinemia, bacteriemia por <i>Pseudomonas</i> , hiperglucemia	Antibióticos sistémicos, cuidados locales	Fallo multiorgánico, fallece a los 2 días

NET: necrólisis epidérmica tóxica; V: varón; SSJ: síndrome de Stevens-Johnson; M: mujer; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; GPT: transaminasa glutámico pirúvica; LES: lupus eritematoso sistémico; ANA: anticuerpo antinuclear; IGIV: inmunoglobulina intravenosa; VSG: velocidad de sedimentación globular; SC: subcutánea.

bas complementarias realizadas (analítica, biopsia, hemocultivos), las opciones terapéuticas, la evolución, los días de estancia hospitalaria y la existencia de secuelas. La adscripción etiológica del fármaco se realizó en función del tiempo transcurrido desde su introducción a la aparición del cuadro. Así, todos los fármacos introducidos entre unos días y 4 semanas previas a la aparición del cuadro se consideraron sospechosos, y se descartaron los que el paciente ya consumía desde hacía meses o años.

RESULTADOS

Los datos obtenidos se resumen en las tablas 1 y 2. Se incluyeron un total de 13 pacientes, siete con diagnóstico de NET, cinco con SSJ y uno con diagnóstico de síndrome de superposición SSJ-NET. De ellos siete eran varones y 6 mujeres con una edad media de 53 años.

Respecto a la etiología, los antibióticos fueron el grupo farmacológico más frecuente, y participaron en el 50 % de los casos, seguido por los anticomiciales,

en el 16,7 % de los casos (tabla 3). En cuanto a la patología de base, destacaban 2 pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), una paciente con lupus eritematoso sistémico (LES) y 2 pacientes oncológicos en fase avanzada; uno de ellos presentaba un carcinoma folicular de tiroides con invasión mediastínica que había precisado traqueostomía y el otro, un carcinoma de colon en estadio IV con metástasis cerebral y hepática. La participación de las mucosas se produjo en 11 pacientes (84,6 %). En el 100 % se afectaba la mucosa oral, seguida de la mucosa conjuntival en el 91 % y de la mucosa genital en el 45 %. Un total de 8 pacientes (61,5 %) presentaron clínica sistémica: 5 pacientes fiebre, tres febrícula, tres disfagia –de entre los que dos necesitaron nutrición parenteral por intolerancia oral–, dos presentaban deterioro de la función renal, uno tromboembolismo pulmonar e insuficiencia cardíaca congestiva y uno diarrea y disminución del nivel de conciencia. El hallazgo analítico de mayor frecuencia fue hipoproteinemia (46 %), seguido de la anemia (30,7 %), la leucopenia (30,7 %), la elevación de las enzimas hepáticas (23 %) y la hiper-

TABLA 2. CLÍNICA

	<i>Clínica sistémica</i>	<i>Piel</i>	<i>Mucosas</i>
1	Febrícula, deterioro función renal con oliguria	Máculas eritematovioláceas, ampollas, Nikolsky+, despegamiento epidérmico > 30 %	Oral Conjuntival Genital
2	Febrícula	Dianas atípicas, máculas eritematovioláceas en palmas, plantas y tronco	Oral Conjuntival
3	No	Dianas atípicas, máculas eritematovioláceas, ampollas de predominio troncular. Despegamiento epidérmico < 10 %	Oral Conjuntival Genital
4	No	Dianas atípicas, ampollas en tronco y miembros superiores. Despegamiento epidérmico < 10 %	Oral Conjuntival
5	No	Máculas eritematovioláceas generalizadas	Oral Conjuntival Genital
6	No	Máculas eritematovioláceas de predominio troncular	Oral Conjuntival
7	Fiebre, disfagia con intolerancia oral	Ampollas en tronco y cara, Nikolsky+, despegamiento epidérmico > 30 %	Oral Conjuntival Genital
8	Fiebre, disfagia con intolerancia oral	Ampollas, Nikolsky+, despegamiento epidérmico > 30 %	Oral Conjuntival
9	No	Nikolsky+, despegamiento epidérmico > 30 %	No
10	Febrícula	Dianas atípicas maculares eritematovioláceas confluentes, Nikolsky+, despegamiento epidérmico > 30 %	No
11	Fiebre, disfagia	Ampollas, Nikolsky+, despegamiento epidérmico epidérmico 10-30 %	Oral Conjuntival Genital
12	Fiebre, tromboembolismo pulmonar, insuficiencia cardíaca congestiva	Dianas atípicas maculares confluentes, ampollas, Nikolsky+, despegamiento epidérmico generalizado > 30 %	Oral
13	Fiebre, diarrea, disminución del nivel de conciencia, deterioro de la función renal	Nikolsky+, despegamiento epidérmico generalizado > 30 %	Oral Conjuntival

glucemia (15,4 %). En 5 pacientes se completó el diagnóstico con biopsia cutánea.

Los corticoides fueron el tratamiento de elección en 9 pacientes (69 %). Las inmunoglobulinas intravenosas sólo se emplearon en dos de ellos (15,4 %). Respecto a la evolución, los 2 pacientes ingresados en oncología, ambos con diagnóstico de NET, tuvieron un desenlace fatal, lo que supone una mortalidad global en nuestra serie del 15,4 % (2/13) y una mortalidad para la NET del 28,5 % (2/7). El resto de pacientes fueron dados de alta tras un estancia media hospitalaria de 13,4 días. Un paciente con diagnóstico de NET desarrolló complica-

ciones en forma de deterioro de función renal, leucopenia y bacteriemia por *Staphylococcus aureus* se resolvió favorablemente con antibioterapia durante el ingreso. Este mismo paciente fue el único que tuvo secuelas posteriores en forma de sinequias prepuciales.

DISCUSIÓN

El SSJ-NET es un proceso agudo autolimitado poco frecuente con elevada morbimortalidad. La incidencia de la NET y del SSJ se estiman entre 1 y 1,4 y

entre 1 y 3 casos por millón de habitantes y año, respectivamente¹⁻³. La mortalidad oscila entre el 30 y el 35 % en el caso de la NET, entre el 10 y el 15 % en los casos de superposición y aproximadamente el 5 % en el SSJ. En nuestra serie la mortalidad para la NET fue del 28,5 %, y 0 % para el SSJ y síndrome de superposición. La principal causa de muerte es la sepsis. También destacan el edema agudo de pulmón, el tromboembolismo pulmonar y la hemorragia digestiva⁴. La edad, extensión del despegamiento, la neutropenia, la uremia, la hiperglucemia o la afectación visceral son factores pronósticos. Existen diferentes sistemas pronósticos como SAPS, SAPS 11 y el SCORTEN⁵.

Clasificación clínica

Es importante desde un punto de vista pronóstico y terapéutico clasificar bien a los pacientes y determinar si pertenecen al grupo eritema multiforme (incluye EM *minor* y EM *major*), ya que éstos no desarrollan nunca una NET, o si pertenecen al complejo SSJ-NET (SSJ/síndrome de solapamiento/ NET). Las similitudes y solapamientos entre el E), el SSJ y la NET han sido motivo de debate a lo largo de décadas⁶. Actualmente el SSJ y la NET se consideran variantes de una misma entidad, y ya no se acepta la equiparación entre el EM *major* y el SSJ⁷. Estos dos grupos no difieren únicamente en gravedad, sino que también hay diferencias respecto a los factores causales⁸. Así, en el grupo SSJ-NET aparece una exposición reciente a fármacos y la asociación con otras patologías tales como el VIH, colagenopatías o cáncer. El SSJ, además, se puede relacionar con infección por virus herpes. En el grupo EM también puede aparecer exposición a tóxicos pero la infección por virus herpes aparece como principal factor causal, en ausencia de VIH, cáncer o colagenopatías implicados.

Las lesiones clásicas del EM son dianas típicas o atípicas sobreelevadas de predominio acral, y la extensión del despegamiento siempre es inferior al 10 %. En el EM *minor* la afectación sistémica es escasa y sólo se afecta una mucosa, mientras que en el EM *major* la afectación del estado general es importante y hay dos o más mucosas afectadas. Dentro del complejo SSJ-NET, las lesiones son máculas con ampollas o dianas atípicas planas de predominio troncular. La extensión máxima del despegamiento epidérmico es el criterio fundamental que permite clasificar a los pacientes entre SSJ-superposición-NET. Así, esta superficie es menor del 10 % en el SSJ, del 10 al 30 % en el síndrome de superposición y mayor del 30 % en la NET (tabla 4).

TABLA 3. ETIOLOGÍA

<i>Antibióticos</i>
Betalactámicos
Amoxicilina (1)
Piperacilina-tazobactam (1)
Sulfamidas
Sulfadiazina (1)
Cotrimoxazol (1)
Quinolonas
Ciprofloxacino (2)
<i>Antiepilépticos:</i> carbamazepina (1), lamotrigina (1)
<i>Alopurinol</i> (1)
<i>AINE:</i> ácido niflúmico (1)
<i>Quimioterápicos:</i> irinotecán + 5-fluoracilo
<i>Otros:</i> Famotidina (1), paracetamol (1)

Entre paréntesis aparece el número de casos.
AINE: antiinflamatorios no esteroideos.

TABLA 4. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL EM/SSJ-NET

	<i>EM</i>	<i>SSJ-NET</i>
Morfología	Dianas típicas Dianas atípicas palpables Vesículas y/o ampollas	Máculas eritematosas o purpúricas Dianas atípicas no palpables Vesículas. Ampollas
Localización	Acral	Troncular
Extensión	< 10 % SMD*	< 10 % SMD: SSJ 10-30 % SMD: superposición > 30 % SMD: NET
Clínica sistémica	Leve (EM <i>minor</i>) Moderada (EM <i>major</i>)	Intensa
Afectación mucosa	1 (EM <i>minor</i>) > 2 (EM <i>major</i>)	Casi siempre

*SMD: superficie máxima de despegamiento epidérmico (incluye superficie erosionada y piel con signo de Nikolsky).
EM: eritema multiforme; SSJ: síndrome de Stevens-Johnson; NET: necrólisis epidérmica tóxica.

Etiopatogenia

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 (AINE) y alopurinol⁹. Los antibióticos fueron el grupo más frecuente en nuestro estudio con 2 casos por betalactámicos, dos por sulfamidas y dos por quinolonas, seguidos por los antiepilépticos con un caso por carbamazepina y otro por lamotrigina. Hubo un caso por AINE (ácido niflúmico) y otro por alopurinol. Además, hubo un caso por famotidina y otro en el que se sospechó del paracetamol. Hemos de decir que siempre se ha de hablar de fármaco de sospecha, ya que atribuir la responsabilidad etiológica a un fármaco en concreto con el 100 % de seguridad es muy difícil, puesto que no existe ninguna prueba diagnóstica irrefutable y la readministración oral es inaceptable debido a que puede ser letal. En el paciente con carcinoma de colon también se sospechó que el cuadro hubiese sido provocado por el tratamiento con quimioterapia que había iniciado 5 días antes. Se trataba del esquema FOLFIRI, utilizado en estadios avanzados de cáncer de colon y que consiste en la administración de irinotecán, ácido folínico y 5-fluoracilo¹⁰. En la literatura especializada no se encuentran casos de SSJ-NET relacionados con estos agentes, aunque sí asociados a otros quimioterápicos como clorambucilo¹¹ o 2-clorodesoxiadenosina¹².

El riesgo de SSJ-NET aumenta en pacientes polimedicamentados por eso su frecuencia es mayor en ancianos y mujeres. En nuestra serie la edad media fue de 53 años y existía un ligero predominio en varones (7 varones/6 mujeres).

Se ha señalado la posible relación entre el SSJ-NET con la enfermedad del injerto contra el huésped aguda. También en el caso del SSJ con la infección por *Mycoplasma pneumoniae* o herpes. Además, es más frecuente en individuos con alteraciones inmunológicas incluyendo ancianos, conectivopatías, VIH o neoplasias⁸. La existencia de factores genéticos se ha sustentado en la aparición de casos familiares asociados a diversos haplotipos, sobre todo el HLA-B12¹³. Por otra parte, estaría aumentado el riesgo en pacientes con alteración en los sistemas de detoxificación¹⁴, aumentando la incidencia en acetiladores lentos, alteraciones del citocromo P450 o en pacientes con déficit de glutatión.

Los mecanismos patogénicos permanecen en parte desconocidos, de ahí que como consecuencia no exista un consenso acerca del tratamiento. Se produce una apoptosis de queratinocitos¹⁵, cuyo mecanismo no está claramente dilucidado, y la intervención de una respuesta inmunitaria citotóxica mediada por linfocitos T CD8+¹⁶. Inicialmente, tiene lugar una respuesta inmunitaria citotóxica, de manera similar a lo

que ocurre en otras erupciones por medicamentos¹⁷. El linfocito CD8+ reconoce al antígeno unido al complejo mayor de histocompatibilidad de clase I, y se produce una expansión clonal de los mismos. Un componente del linfocito T, conocido como grancima B, estaría implicado en los fenómenos de apoptosis mediado por daño mitocondrial. Se han encontrado concentraciones elevadas de esta proteasa en el fluido de las ampollas de pacientes con NET¹⁸. Pero la apoptosis masiva de queratinocitos que se produce en la NET no puede ser explicada únicamente por la inducción de los linfocitos T. Otro mecanismo de apoptosis sería la vía de los receptores de muerte celular tales como el R-TNF (receptor del factor de necrosis tumoral) o (FAS). Estos receptores de membrana, unidos a sus correspondientes ligandos (TNF- α o LFAS), activarían unas proteasas conocidas como caspasas, efectoras de la apoptosis. La particularidad de la NET, respecto de otras erupciones por fármacos, es que esta vía se encuentra amplificada debido a la regulación al alza en la expresión de dichos ligandos. Viard et al¹⁹ propusieron como mecanismo patogénico central la unión del LFAS, segregado por los propios queratinocitos a su receptor (FAS CD95+). Abe et al²⁰ señalaron que en el SSJ y NET la apoptosis es inducida por el ligando FAS soluble. La causa de la sobreexpresión del LFAS podría deberse a un mecanismo de autoamplificación²¹. Además podría contribuir el interferón γ (IFN- γ) secretado por los linfocitos T. Por otra parte, la sobreexpresión del LFAS en los queratinocitos y el posterior paso al suero podría ser un mecanismo de defensa frente al ataque de los linfocitos T²².

Por último, hay que tener en cuenta el papel del TNF- α , presente en gran cantidad en la epidermis en la NET, ampollas, células mononucleares de sangre periférica y macrófagos²³. Se propuso que una fuente de TNF- α fuesen los queratinocitos necróticos. Sin embargo, los queratinocitos en este caso son más bien apoptóticos y la respuesta de citocinas inflamatorias cabría esperar que fuese menor que en otros procesos como en los quemados²⁴. Se ha postulado que se produciría en los queratinocitos en respuesta al ataque de los leucotrienos²². La unión del TNF- α a su receptor tendría, como hemos dicho, un efecto proapoptótico vía caspasas, pero también puede activar al factor nuclear piruvatoquinasa que tiene efecto antiapoptótico²⁵. Esto podría explicar el efecto deletéreo de sustancias anti-TNF como la talidomida²⁶. Sin embargo, se han utilizado con éxito otros anti-TNF como el infliximab²⁷. En cualquier caso, se desconoce qué efecto, si antiapoptótico o proapoptótico, predomina en la NET.

Tratamiento

En cuanto al tratamiento, lo fundamental es el diagnóstico precoz con la retirada del fármaco sospechoso, y terapia de soporte con el traslado del pa-

ciente a una unidad de quemados o a una UCI. La morbimortalidad se incrementa si el fármaco potencialmente culpable se retira tarde. García-Doval et al²⁸ observaron la disminución de la mortalidad si fármacos de semivida corta se retiraban el primer día de aparición de las ampollas o erosiones. No encontraron diferencias respecto a los fármacos de semivida larga. Respecto a las medidas de soporte, se debe hacer una correcta reposición de fluidos, regulación del equilibrio acidobásico y metabólico con aporte proteico y control glucémico estricto. La hiperglucemia aparece en el SCORTEN como factor que aumenta el riesgo de mortalidad⁵, de ahí la necesidad del uso de insulina, que, por otra parte tiene, efecto antiapoptótico. La temperatura ambiental se mantendrá en 30-32 °C. Debe prestarse especial atención al cuidado adecuado de mucosas y vía respiratoria. Se emplearán anticoagulantes a fin de evitar fenómenos tromboembólicos tan comunes en la NET, medidas de analgesia y una correcta asepsia y antisepsia.

No existe un tratamiento farmacológico tipificado. Teniendo en cuenta los mecanismos patogénicos se ha propuesto el empleo de inmunosupresores y medidas antiapoptóticas.

Corticoides

Han sido el tratamiento clásicamente aceptado durante décadas, y en nuestra serie es el tratamiento utilizado con más frecuencia. En la literatura especializada no existen ensayos clínicos aleatorios, sólo series de pacientes con resultados contradictorios. Mientras que algunos autores consideran su uso beneficioso²⁹, otros lo han asociado con efectos deletéreos³⁰, otros no han encontrado diferencias respecto a la mortalidad o al aumento de infecciones³¹. De acuerdo con la mayoría de los autores, si los corticoides no han demostrado claros beneficios en las formas precoces, sí que en las fases avanzadas son deletéreos por aumentar el catabolismo proteico, el tiempo de cicatrización, la incidencia de infecciones y de hemorragias digestivas y por enmascarar complicaciones sépticas. Además, hay que considerar que muchos casos de NET han sucedido durante el tratamiento con dosis elevadas de corticoides a causa de otra enfermedad preexistente³². En nuestra serie, una paciente ya tomaba corticoides a causa de un lupus, otro por una fibrosis pulmonar y un tercero por una glomerulonefritis.

Ciclosporina

La ciclosporina se mostró segura y se asoció con menor mortalidad en un estudio retrospectivo comparado con ciclofosfamida y corticoides³³. Además de los 11 pacientes del estudio mencionado, se han publicado otros 9 casos individuales. Se recogieron complica-

ciones sépticas no graves en 12 pacientes, en las que no se observó nefrotoxicidad.

Ciclofosfamida

En otra serie de pacientes se empleó la ciclofosfamida en dosis de 300 mg/día. Sobrevivieron los 8 pacientes tratados³⁴.

Inmunoglobulinas intravenosas

Se han introducido altas dosis de inmunoglobulinas intravenosas en el tratamiento desde 1998, basándose en el bloqueo FAS-LFAS, que inhibe la apoptosis de queratinocitos. En el artículo original, 10 pacientes con NET fueron tratados con dosis entre 0,2 y 0,75 g/kg durante 4 días consecutivos; todos ellos sobrevivieron¹⁹. No obstante, otros autores no han obtenido los mismos resultados, y son necesarios ensayos clínicos controlados³⁵⁻³⁷.

Anti-TNF

La talidomida, por su acción inhibidora sobre el TNF- α , fue utilizada en un estudio comparativo a doble ciego que tuvo que ser finalizado por la elevada mortalidad detectada en el grupo tratado con talidomida (10/12) frente a la detectada en el grupo al que se le administró placebo (3/10)²⁶. Este aumento de mortalidad podría explicarse por la acción antiapoptótica del TNF- α . Pero la talidomida también se ha comportado como un potente coestimulador de los CD8 *in vitro*³⁸; esto supondría una explicación alternativa de su efecto deletéreo en la NET. Por otra parte infliximab se utilizó con éxito en una paciente de 56 años con diagnóstico de NET en dosis de 5 mg/kg en bolo único²⁷.

Plasmaféresis

Se han publicado casos en los que ha resultado beneficiosa. No obstante, un ensayo clínico abierto no reveló diferencias en cuanto a la mortalidad³⁹.

Otros agentes con efecto antiapoptótico son la insulina y el cinc. La insulina, además, debe emplearse ante situaciones de hiperglucemia que, como decíamos, aumenta la mortalidad. El cinc, además de su acción antiapoptótica, si se da en dosis suficientes, actúa como inmunosupresor^{40,41}.

Por último, también hay casos publicados, aunque no una buena evidencia, respecto al uso de la pentoxifilina o el factor estimulante de colonias granulocíticas.

Declaración de conflicto de intereses

Declaramos no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rzany B, Mockenhaupt M, Baur S, et al. Epidemiology of erythema exudativum multiforme majus, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis in Germany (1990-1992): structure and results of a population-based registry. *J Clin Epidemiol.* 1996;49:769-73.
2. Roujeau JC, Guillaume JC, Fabre JP, Penso D, Flechet ML, Guirre JP. Toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome). Incidence and drug etiology in France 1981-1985. *Arch Dermatol.* 1990;126:37-42.
3. Chan HL, Stern RS, Arndt KA, et al. The incidence of erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. A population-based study with particular reference to reactions caused by drugs among out patients. *Arch Dermatol.* 1990;126:43-7.
4. Halebian PH, Corder VI, Herndon D, Shires GT. A burn center experience with toxic epidermal necrolysis. *J Burn Care Rehabil.* 1983;4:176-83.
5. 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; 115:149-53.
6. Roujeau JC. The spectrum of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a clinical classification. *J Invest Dermatol.* 1994;102:28-30.
7. Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, Shear NH, Naldi L, Roujeau JC. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome and erythema multiforme. *Arch Dermatol.* 1993;129:92-6.
8. Auquier-Dunant A, Mockenhaupt M, Naldi L, Correia O, Shroder W, Roujeau JC. Correlations between clinical patterns and cause of erythema multiforme majus, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis: results of an international prospective study. *Arch Dermatol.* 2002;138:1019-24.
9. Roujeau JC, Kelly JC, Naldi L, et al. Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *N Engl J Med.* 1995;333:1600-7.
10. Kelly H, Goldberg RM. Systemic therapy for metastatic colorectal cancer: current options, current evidence. *J Clin Oncol.* 2005;23:4553-60.
11. Barone C, Cassano A, Astone A. Toxic epidermal necrolysis during chlorambucil therapy in chronic lymphocytic leukemia. *Eur J Cancer.* 1990;26:1262.
12. Meunier P, Castaigne S, Bastie JN, Chosidow O, Aractingi S. Cutaneous reactions after treatment with 2-chlorodeoxyadenosine. *Acta Derm Venereol.* 1996;76:385-6.
13. Roujeau JC, Huynh TN, Bracq C, Guillaume JC, Revuz J, Touraine R. Genetic susceptibility to toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol.* 1987;123:1171-3.
14. Dietrich A, Kawakubo Y, Rzany B, Mockenhaupt M, Simon JC, Shöpf E. Low N-acetylmethyltransferase capacity in patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Exp Dermatol.* 1995;4:313-6.
15. Paul C, Wolkenstein P, Adle H, et al. Apoptosis as a mechanism of keratinocyte death in toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol.* 1996;134:710-4.
16. Miyachi H, Hosokawa H, Akaeda T, et al. T-cell subsets in drug-induced toxic epidermal necrolysis. Possible pathogenic mechanism induced by CD8-positive T cells. *Arch Dermatol.* 1991;127: 851-5.
17. Nassif A, Bensussan A, Dorothee G, et al. Drug specific cytotoxic T-cells in the skin lesions of a patient with toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol.* 2002;118: 728-33.
18. Posadas SJ, Padial A, Torres MJ, et al. Delayed reactions to drugs show levels of perforin, granzyme B and Fas-L to be related to disease severity. *J Allergy Clin Immunol.* 2002; 109:155-61.
19. Viard I, Wehrli P, Bullani R, et al. Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. *Science.* 1998;282:490-3.
20. Abe R, Shimizu T, Shibaki A, et al. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome are induced by soluble Fas ligand. *Am J Pathol.* 2003;162:1515-20.
21. Herr I, Psovszky C, Di Marzio LD, et al. Autoamplification of apoptosis following ligation of CD 95-L, Trail and TNF- α . *Oncogene.* 2000;19:4255-62.
22. Nassif A, Moslehi H, Le Gouvelles S, et al. Evaluation of the potential role of cytokines in toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol.* 2004;123:850-5.
23. Paquet P, Nikkels A, Arrese JE, et al. Macrophages and tumor necrosis factor alpha in toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol.* 1994;130:605-8.
24. Correia O, Delgado L, Roujeau JC, et al. Soluble interleukin 2 receptor and interleukin 1 alpha in toxic epidermal necrolysis: a comparative analysis of serum and blister fluid samples. *Arch Dermatol.* 2002;138:29-32.
25. Qin JZ, Chatuverdi V, Denning MF, et al. Role of NF-Kappa B in the apoptotic-resistant phenotype of keratinocytes. *J Biol Chem.* 1999;274:37957-64.
26. Wolkenstein P, Latarjet J, Roujeau JC, et al. Randomized comparison of thalidomide versus placebo in toxic epidermal necrolysis. *Lancet.* 1998;352:1586-9.
27. Fischer M, Fiedler E, Marsch WC, et al. Antitumor necrosis factor-alpha antibodies (infliximab) in the treatment of a patient with toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol.* 2002;146:707-9.
28. García-Doval I, LeCleach L, Bocquet H, Otero XL, Roujeau JC. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: does early withdrawal of causative drugs decrease the risk of death? *Arch Dermatol.* 2000;136: 323-7.
29. Tegelberg-Stassen MJ, Van Vloten WA, Baart de la Fraile H, et al. Management of nontaphylococcal toxic epidermal necrolysis: follow-up study of 16 case histories. *Dermatologica.* 1990;180:124-9.
30. Halebian PH, Corder VJ, Madden MR, Finklestein JL, Sheres G. Improved burn center survival of patients with toxic epidermal necrolysis managed with corticosteroids. *Ann Surg.* 1986;204:503-12.
31. Engelhardt SL, Schurr MJ, Helgeson RB. Toxic epidermal necrolysis: an analysis of referral patterns and steroid usage. *J Burn Care Rehabil.* 2000;21:199-204.
32. Rzany B, Schmitt H, Schöpf E. Toxic epidermal necrolysis in patients receiving glucocorticosteroids. *Acta Derm Venereol.* 1991;71:171-2.
33. Arevalo JM, Lorente JA, González-Herrada C, Jiménez-Reyes J. Treatment of toxic epidermal necrolysis with cyclosporin A. *J Trauma.* 2000;48:473-8.
34. Trautmann A, Klein CE, Kampgen E, Brocker EB. Severe bullous drug reactions treated successfully with cyclophosphamide. *Br J Dermatol.* 1998;139:1127-8.

35. Prins C, Kerdel FA, Padilla RS, et al. Treatment of toxic epidermal necrolysis with high-dose i.v. immunoglobulin: multicenter retrospective analysis of 48 consecutive cases. *Arch Dermatol.* 2003;139:26-32.
36. Bachot N, Revuz J, Roujeau JC. Intravenous immunoglobulin treatment for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a prospective non comparative study showing no benefit on mortality or progression. *Arch Dermatol.* 2003;139:33-6.
37. Trent JT, Kirsner RS, Romanelli P, Yerdel FA. Analysis of intravenous immunoglobulin for the treatment of toxic epidermal necrolysis using SCORTEN: the University of Miami experience. *Arch Dermatol.* 2003;139:39-43.
38. Haslett PA, Corral LG, Albert M, et al. Thalidomide coestimulates primary human T lymphocytes, preferentially inducing proliferation, cytokine production and cytotoxic responses in the CD8+ subset. *J Expl Med.* 1998;187:1885-92.
39. Furubacke A, Berlin G, Anderson C, Sjoberg F. Lack of significant treatment effect of plasma exchange in the treatment of drug-induced toxic epidermal necrolysis? *Intensive Care Med.* 1999;25:1307-10.
40. Sunderman FW. The influence of zinc apoptosis. *Am Clin Lab Sc.* 1995;25:134-42.
41. Chai F, Truong-Tran AQ, Hol H, et al. Regulation of caspase activation and apoptosis by cellular zinc fluxes and zinc deprivations, a review. *Immunol Cel Biol.* 1999;77:272-8.