

REVISIÓN

Síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica

Daniel García Fernández, Vicente García-Patos Briones y Antoni Castells Rodellas

Servicio de Dermatología. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

Dentro del amplio espectro de las manifestaciones de las toxicodermias destacan, por su gravedad, el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET) o síndrome de Lyell; dos procesos tan relacionados que podemos hablar del complejo denominado síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica (SSJ-NET).

HISTORIA

Aunque ambos síndromes ya habían sido descritos, los términos SSJ y NET fueron acuñados, respectivamente, por Stevens y Johnson (1922) y por Lyell (1956)^{1,2}. Inicialmente, el síndrome de Lyell incluía, de forma incorrecta, al síndrome estafilocócico de la piel escaldada.

CLASIFICACIÓN

El SSJ y la NET son reacciones de hipersensibilidad que comparten muchas características y se consideran formas polares clinicopatológicas de una misma entidad (tabla I)³⁻⁷. Para diferenciar el SSJ-NET del eritema multiforme (EM) (tabla II) y subdividir con fines pronósti-

TABLA I. Características comunes del complejo denominado síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica

Lesiones no desepitelizadas → Máculas eritematosas, purpúricas o en «diana» atípica
Lesiones desepitelizadas → Vesículas, ampollas, costras, láminas de epidermis necrótica, erosiones y exantema con signo de Nikolsky positivo
Distribución predominantemente truncal → Cara, tronco y parte proximal de extremidades
Lesiones mucosas y/o viscerales muy frecuentes, pero opcionales

Correspondencia: Dr. Daniel García Fernández.
Servicio de Dermatología. Hospital Universitari Vall d'Hebron.
Pg. Vall d'Hebron 119-129. 08035 Barcelona.
Correo electrónico: castells@hg.vhebron.es.

Piel 2001; 16: 444-457.



Figura 1. Lesión en «diana» típica correspondiente a un eritema multiforme posherpético.



Figura 2. Lesión en «diana» atípica papular correspondiente al eritema multiforme posherpético.

cos y terapéuticos el SSJ-NET (tabla III) se acepta una clasificación basada en el patrón clínico (morfológico y topográfico) de las lesiones cutáneas y en la extensión máxima de la superficie corporal total (SCT) desepitelizada (áreas vesiculoampollares, denudadas, necróticas y/o eritematosas con signo de Nikolsky positivo)^{3,7}. El número y la distribución de las mucosas afectadas no son útiles para diferenciar ambas entidades³. Se contemplan las siguientes categorías:

Eritema multiforme ampollar. Se caracteriza por lesiones localizadas de predominio acral (parte distal de extremidades y cara), consistentes en vesiculoampollas y «dianas» típicas o atípicas palpables. Las primeras son pápulas de menos de 3 cm de diámetro, redondeadas, bien delimitadas y formadas por tres anillos concéntricos: un disco central eritematoso-violáceo o vesicular, una base edematosa y más pálida y un halo eritematoso periférico más intenso (fig. 1). Se consideran «dianas» atípicas palpables a las pápulas eritematoedematosas, redondeadas, que recuerdan a las «dianas» típicas, pero que están mal delimitadas o bien sólo poseen dos anillos (fig. 2). La SCT desepitelizada es siempre menor del 10%. Estos pacientes no desarrollan nunca una NET si han sido correctamente clasificados.

TABLA II. Diagnóstico diferencial entre el eritema multiforme *maior* y el síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica

	ERITEMA MULTIFORME MAIOR	SINDROME DE STEVENS-JOHNSON/NECRÓLISIS EPIDÉRMICA TÓXICA
Etiología	Infecciones virales (sobre todo herpes simple)	Sobre todo fármacos, EICHA, <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , infecciones virales (cofactor)
Patogenia	Inmunidad humoral	Inmunidad celular, factores metabólicos y genéticos
Histología	Predominio del infiltrado inflamatorio dermoepidérmico sobre la necrosis queratinocítica	Predominio de la necrosis queratinocítica sobre el infiltrado inflamatorio dermoepidérmico
Lesiones cutáneas		
Morfología	«Dianas» típicas, «dianas» atípicas papulares, vesículas y/o ampollas	Vesículas, ampollas y máculas eritematosas, purpúricas o en «diana» atípica con o sin signo de Nikolsky, láminas de epidermis necrótica desprendida con dermis expuesta y costras
Topografía	Predominio acral (cara y parte distal de las extremidades)	Predominio truncal (tronco, parte proximal de extremidades y cara)
Extensión	Desepitelización inferior al del 10% de la SCT	Variable. Una desepitelización superior al 10% de la SCT es muy orientativa
Afección sistémica	Leve o ausente. Escasa repercusión visceral	Intensa y con afección visceral proporcional a la SCT desepitelizada
Pródromos	Habitualmente episodio de herpes simple	Cuadro seudogripal
Evolución	Recidivante	Generalmente, un único episodio
Pronóstico	Escasas o nulas morbilidad, mortalidad y secuelas	Importantes morbilidad, mortalidad y secuelas

SCT: superficie corporal total.

El EM es una reacción de hipersensibilidad frente a diversos estímulos, sobre todo infecciosos (en especial el virus del herpes simple), aunque también se asocia, ocasional y discutiblemente, a fármacos y a la infección por *Mycoplasma pneumoniae*⁸. Las manifestaciones sistémicas son leves, y en un 25-60% de los casos existe afección de una mucosa, generalmente la oral⁹. Su morbimortalidad es pequeña, aunque a veces tiene un curso recurrente. Clásicamente, se subdivide en EM *minor* (con afección leve del estado general y de, como máximo, una mucosa) y en EM *maior* (con afección importante del estado general y de dos o más mucosas)⁹. Actualmente no se acepta la equiparación entre SSJ y EM *maior*^{3,7}.

Síndrome de Stevens-Johnson. Se caracteriza por la aparición de máculas eritematosas o purpúricas, «dianas» atípicas no palpables (fig. 3) (máculas redondas, irregulares, mal delimitadas, con dos anillos y, ocasionalmente, una vesícula central) y/o vesiculoampollas generalizadas o de predominio truncal, que dan lugar a una desepitelización menor al 10% de la SCT (fig. 4). Ocasionalmente, puede evolucionar hacia una NET.

Cuadros de superposición entre el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica. Presentan lesiones morfológica y topográficamente típicas del SSJ junto a lesiones de despegamiento epidérmico que afectan entre el 10 y el 30% de la SCT (fig. 5). Su comportamiento y manejo es similar al de la NET^{5,10,11}.

Necrólisis epidérmica tóxica. Genuinamente se caracteriza por presentar un despegamiento epidérmico que supera, en conjunto, el 30% de la SCT (fig. 6).

EPIDEMIOLOGÍA

El SSJ-NET afecta de forma similar a todos los países y razas, e incluso a otras especies, aunque es infrecuente

TABLA III. Clasificación del complejo denominado síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica

Síndrome de Stevens-Johnson	Lesiones no desepitelizadas ocupando una extensión variable
	Lesiones desepitelizadas ocupando, en conjunto, menos del 10% de la SCT
Cuadros de solapamiento síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica	Presencia de lesiones no desepitelizadas frecuente, pero opcional
	Lesiones desepitelizadas ocupando, en conjunto, entre el 10 y el 30% de la SCT
Necrólisis epidérmica tóxica	Presencia de lesiones no desepitelizadas frecuente, pero opcional
	Lesiones desepitelizadas ocupando, en conjunto, más del 30% de la SCT

SCT: superficie corporal total.



Figura 3. Lesión «en diana» atípica macular correspondiente al complejo denominado síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica.



Figura 4. Síndrome de Stevens-Johnson. Presencia de lesiones de despegamiento epidérmico que afectan, en conjunto, a menos del 10% de la superficie corporal total y de «dianas» atípicas maculares.

(Europa Occidental: 1,2-6 casos de SSJ/ 10^6 habitantes/año y 0,4-1,39 casos de NET/ 10^6 habitantes/año)^{5,6,12-19}. Supone el 1% de las toxicodermias hospitalizadas²⁰. Es más frecuente en poblaciones con un mayor consumo farmacológico, como los ancianos y las mujeres (*ratio* mujer/varón 3-2:1)^{5,10}.

Los niños tienen una prevalencia menor, que aumenta proporcionalmente con la edad, y sin diferencias de género^{5,21,22}. Existen casos neonatales, puntualmente atribuidos a una exposición farmacológica intrauterina^{23,24}. Las tasas de mortalidad y de secuelas son menores, aunque por debajo de los 6 meses de edad el pronóstico es infausto^{21,22,25,26}.

ETIOLOGÍA

En la etiología del SSJ-NET debemos considerar dos aspectos diferentes que, en muchos casos, se superponen: los medicamentos y las enfermedades de base. La mayoría de autores apuntan a los primeros como verdaderos agentes etiológicos, y a las segundas como factores predisponentes, aunque a veces también pueden ser las responsables primarias del cuadro. Existe un 4% de SSJ-NET en los que no se identifica ningún factor causal claro, comportando un peor pronóstico^{5,27}.



Figura 5. Cuadro de superposición entre el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica. Presencia de lesiones de despegamiento epidérmico que afectan, en conjunto, entre el 10 y el 30% de la superficie corporal total.

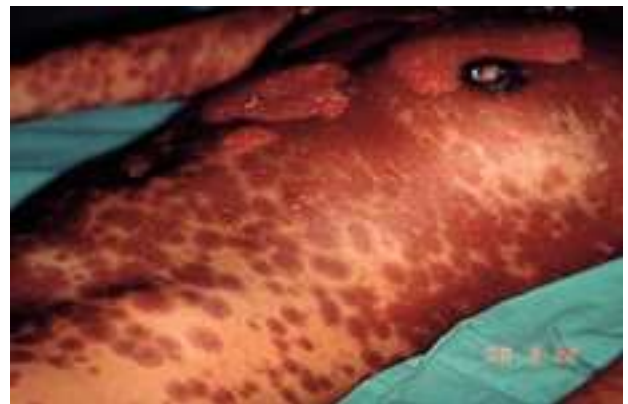


Figura 6. Necrólisis epidérmica tóxica. Presencia de lesiones de despegamiento epidérmico que afectan, en conjunto, a más del 30% de la superficie corporal total y de «dianas» atípicas maculares.

Fármacos

Se asocian etiológicamente con hasta el 82% de casos de SSJ y el 94% de los de NET^{5,6,12,16,21,28}. A mayor gravedad clínica, más probable es la implicación de medicamentos. El concepto de fármaco incluye las vacunas, los aditivos alimentarios, los pesticidas, los productos químicos y las hierbas medicinales²⁹⁻³⁴. Dentro de cada grupo farmacológico, los compuestos de vida media más larga tienen un mayor riesgo relativo, aunque los más utilizados causan la mayoría de los episodios^{5,16,21}. El número de casos atribuido a cada fármaco es muy pequeño (menos de 5 casos/ 10^6 consumidores/semana) y suelen aparecer de forma esporádica, aunque se producen pequeñas epidemias cuando se incrementa bruscamente el consumo de fármacos de alto riesgo^{12,35}. La polimedición favorece su aparición.

Cualquier fármaco puede desencadenar tanto un SSJ como una NET, aunque en la mayoría de casos participa un número limitado de ellos (tabla IV). Destacan las sulfonamidas (25-34%), los anticonvulsivantes (10-18%), los antiinflamatorios no esteroideos (5-43%) y el alopurinol (36%)^{5,12,10,14-18,21}. Aunque las sulfonamidas son el grupo más citado, su incidencia relativa está en retroceso^{5,21}. En los niños predominan los anticonvulsivantes^{5,16}. En el

TABLA IV. Fármacos asociados con mayor frecuencia al complejo denominado síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica

Sulfamidás	Antibióticos
Trimetoprim-sulfametoxazol	Aminopenicilinas (amoxicilina, ampicilina)
Sulfadiazina	Cefalosporinas
Sulfadoxina-pirimetamina	Quinolonas
Sulfasalacina	Tetraciclinas
Anticomociales	Antiinflamatorios no esteroides/analgésicos
Hidantoinas	Pirazolonas (fenilbutazona, benoxaprofeno, fenbufeno)
Carbamacepina	Oxicams (isoxicam, piroxicam)
Ácido valproico	Glafenina
Barbitúricos	Aspirina, paracetamol (¿espectadores «inocentes»?)
Hipouricemiantes (alopurinol)	Agentes antituberculosos (isoniacida)
Psicotropos (clormezanona)	Antirretrovirales (nevirapina)
Corticoides	

tercer mundo son frecuentes los casos atribuidos a los antituberculosos, sobre todo la isoniacida³⁶. Curiosamente, los corticoides también intervienen hasta en el 9% de casos. Es excepcional que sean la única medicación sospechosa, tratándose de pacientes polimedcados^{12,33,37}.

El papel etiológico de algunos fármacos citados frecuentemente, como los analgésicos-antipiréticos y los antibióticos, es difícil de precisar ya que suelen administrarse ante los síntomas pseudogripales prodrómicos del SSJ-NET^{5,22}. Se les considera más «espectadores inocentes» que agentes causales, ya que su administración suele ser concomitante con la de fármacos de alto riesgo^{12,21}. La mayoría de los casos atribuidos a antibióticos corresponden a los betalactámicos^{5,16}.

En la práctica, atribuir la responsabilidad etiológica a un medicamento concreto ante un paciente afectado de SSJ-NET es un verdadero reto. Normalmente, se «señala» al presunto medicamento implicado en función de la existencia de casos similares descritos en la bibliografía, del riesgo relativo de desarrollar la enfermedad con un determinado medicamento y, sobre todo, valorando el intervalo de tiempo transcurrido entre su introducción y el inicio de la clínica^{6,38}. Este período es igual para todos los fármacos (1-3 semanas en el primer episodio y menos de 48 h en las recidivas), aunque su incumplimiento no excluye la responsabilidad de una sustancia concreta^{5,12,21}.

Ninguna prueba *in vivo* o *in vitro* demuestra de forma fiable y segura la implicación de un fármaco en un caso concreto^{5,38}. La prueba de readministración es éticamente inaceptable y sólo es positiva en el 10% de los casos, pudiendo llegar a ser letal^{39,40}. Las pruebas epicutáneas tienen una baja sensibilidad (9%) y su seguridad no está probada, por lo que poseen poca utilidad práctica⁴¹.

Enfermedades de base

En diversas publicaciones se ha señalado la posible relación entre el SSJ-NET y la enfermedad del injerto contra el huésped aguda de tipo IV (EICHA) o las infec-

ciones por virus, por bacterias y por *Mycoplasma pneumoniae*^{5,6,42,43}. Cada una de estas enfermedades tiende a desencadenar un patrón clínico diferente: la EICHA se manifiesta como una NET y la infección por micoplasma se asocia con el SSJ⁵.

Se estima que el 6% de los pacientes que han recibido un alotrasplante medular presentan una NET durante las primeras semanas, hecho que también se ha observado en el contexto de otros órganos trasplantados y en otras especies^{43,44}. Suele ser una manifestación de la EICHA y los fármacos parecen desempeñar un papel más secundario⁴³⁻⁴⁵. El inicio y curso clínicos son más lentos e insidiosos y su pronóstico es infausto^{5,43}.

Las viriasis podrían actuar como cofactores de los fármacos, ya que suelen preceder a la clínica y son la indicación de la medicación sospechosa en un 40% de pacientes^{5,12,36}. El virus del herpes simple no parece tener un papel etiológico⁴.

El complejo SSJ/NET es más común en individuos con alteraciones inmunológicas, incluyendo ancianos, pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y afectados de lupus eritematoso, enfermedad inflamatoria intestinal o neoplasias hematológicas y cerebrales^{5,12,16,21,46-49}. Se ha estimado que hasta un 22% de los pacientes afectados de NET están infectados por el VIH^{6,12,46,47}. En estos pacientes existe un mayor riesgo relativo (10-100 veces) e incidencia (1/1.000 personas/año), debido tanto a una especial predisposición como a un mayor consumo de fármacos frecuentemente implicados^{6,46,47}. Aunque la nevirapina es el fármaco con mayor riesgo relativo (1%), las sulfamidás son responsabilizadas más a menudo, debido a su mayor consumo^{12,50}. Su inicio y evolución clínicos son lentos y el pronóstico es sorprendentemente favorable (reepitelizan rápidamente con escasas secuelas y mortalidad)⁵.

PATOGENIA

La escasa incidencia de SSJ-NET y los resultados habitualmente negativos de las pruebas de provocación sugieren la intervención concomitante de múltiples factores genéticos y ambientales, aunque sólo existen evidencias indirectas a su favor⁵. Existen tres ejes patogénicos interrelacionados: genético, metabólico e inmunario.

Factores genéticos

Se apoyan en la existencia de casos familiares y de asociación a determinados haplotipos (HLA-B12 y, en menor grado, HLA-A29, HLA-DR7, HLA-A12, etc.), incluso con especificidad farmacológica⁵¹⁻⁵³.

Factores metabólicos. Los valores plasmáticos elevados de fármacos causales y el mayor riesgo asociado a los compuestos de vida media prolongada sugieren la presencia de déficit congénitos o adquiridos en el metabolismo detoxificador, especialmente en el catabolismo oxidativo y en el de los compuestos cúpricos (sulfonamidas y anticomociales), con intervención de las enzimas etopóxido hidroxilasa y glutatión-transferasa, entre



Figura 7. Lámina de epidermis despegada con exposición de la dermis subyacente en un caso de necrólisis epidérmica tóxica.

otras^{51,54-57}. Los casos provocados por sulfonamidas predominan en los acetiladores lentos, en los que la oxidación tiene lugar preferentemente a través de la vía del citocromo P450^{51,58}. La acción tóxica de los medicamentos parece ser indirecta, a través de la acumulación de metabolitos efectoros⁵¹. Así, con la carbamacepina sólo se observa positividad de las pruebas epicutáneas y de proliferación linfocitaria *in vitro* si previamente ha sido digerida por enzimas microsomales hepáticas^{54,58}.

Factores inmunológicos. El mecanismo patogénico fundamental parece ser una alteración cuantitativa y cualitativa de la citotoxicidad celular retardada, que actúa contra los queratinocitos^{6,51,59-63}. En concreto, se trataría de una respuesta de memoria inmunológica en la que, previa sensibilización, la exposición continuada o repetida a un fármaco provocaría que las células T de memoria cutáneas iniciasen un reclutamiento linfocitario, ocasionando una linfopenia periférica⁵. Los metabolitos farmacológicos activarían esta respuesta al actuar como haptenos tras unirse y modificar proteínas de la membrana queratinocítica, como las del complejo mayor de histocompatibilidad de tipo I^{5,6,38,51}. A diferencia de lo que ocurre en el EM, la inmunidad humoral no parece intervenir significativamente^{5,6,51}.

La aparición de casos de SSJ-NET durante terapias con citocinas apoya la hipótesis que las señala como agentes efectoros⁶³. Los linfocitos T citotóxicos activados provocarían el daño epidérmico y los síntomas constitucionales a través de la secreción de citocinas con un patrón Th-1 (disminución de la interleucina [IL]-4 y aumento de la IL-2 y del interferón gamma [IFN- γ])^{51,64}. La IL-2 es capaz de activar otros linfocitos y de estimular los macrófagos, las células endoteliales y los queratinocitos para segregar otras citocinas efectoras, tales como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), el IFN- γ y el factor estimulador de colonias granulocítico-macrofágicas (GM-CSF). Además, provoca la expresión de moléculas de adhesión (HLA-DR, ICAM-1, VCAM-1, ELAM-1, etc.) en la superficie de los queratinocitos. Dichas moléculas facilitan el reclutamiento de linfocitos en la piel y el reconocimiento de los queratinocitos por

los linfocitos T citotóxicos. Éstos liberan TNF- α y perforinas que desencadenan la lesión epidérmica^{51,65-69}. La muerte de los queratinocitos se produce por apoptosis, inducida por la unión del receptor de muerte celular CD95 (Fas) a su ligando específico (LFas), segregado por los propios queratinocitos^{38,70,71}. Los queratinocitos dañados liberan, a su vez, citocinas tales como la IL-1 y el TNF- α , responsables de algunas de las manifestaciones sistémicas de la enfermedad como la fiebre⁵.

CLÍNICA

Pródromos

Aparecen en un tercio de los casos y preceden a las lesiones mucocutáneas entre 1 y 3 días, aunque pueden iniciarse hasta 14 días antes. Simulan un cuadro catarral, con faringitis, artromialgias, cefalea, conjuntivitis y fiebre. En muchas ocasiones es difícil dilucidar si realmente son manifestaciones tempranas de la enfermedad o bien de una infección viral implicada en su patogenia⁶.

Lesiones cutáneas

Inicialmente aparecen máculas y pápulas eritematosas, mal delimitadas, con un centro violáceo, purpúrico o necrótico, que se acompañan de sensación de quemazón o dolor. También pueden observarse exantemas escarlatiniformes y algunas vesículas. Las lesiones afectan simétricamente a la cara, el tronco, la parte proximal de las extremidades y, ocasionalmente, son más intensas en las zonas fotoexpuestas o previamente irradiadas^{5,6,72}. Las lesiones confluyen y se generalizan rápidamente, afectando a las palmas y plantas. El cuero cabelludo suele estar indemne. En un período de 3 o 4 días (a veces en pocas horas o hasta al cabo de una semana) aparecen ampollas flácidas con signo de Nikolsky positivo y áreas de epidermis despegada, arrugada, pálida y necrótica (fig. 7). Se afectan sobre todo las zonas de presión y las expuestas a traumatismos, dando lugar a erosiones y úlceras superficiales extensas que pueden sangrar profusamente. Es habitual hallar «dianas» atípicas en la periferia de las áreas denudadas o, en un 10-20% de casos, un exantema escarlatiniforme^{5,6,10,12}.

La extensión de la superficie desepitelizada es muy variable, debiéndose cuantificar diariamente mediante las tablas aplicables en los pacientes quemados, como por ejemplo la regla de los nueve⁵. Si se trata de zonas denudadas escasas y dispersas, su extensión no suele superar el 10% de la SCT³⁸. Los casos más graves tienen un aspecto «escaldado»⁶.

La reepitelización comienza en 7-10 días, incluso bajo la epidermis necrótica y mientras prosigue la desepitelización en las zonas distales. La curación suele producirse al cabo de 2 o 3 semanas, siendo más lenta en las áreas periorificiales y de presión^{5,38}.

Lesiones mucosas

Las mucosas están lesionadas casi siempre (85-97%), y en un tercio de los pacientes se afectan entre 1 y 3 días antes que la piel. No existe correlación entre su exten-

sión y la de la desepitelización cutánea³. Las más comúnmente afectadas son la mucosa oral (93%), la ocular (85-78%), la genital (63%) y la anal^{5,10}. Se trata de erosiones y úlceras sangrantes, pseudomembranas y costras (fig. 8), con una clínica dependiente de su localización y a menudo incapacitante. Las mucosas internas (digestivas, respiratorias, urogenitales, etc.) también pueden afectarse primariamente^{38,73}.

Las lesiones oculares son las más graves, dejando secuelas hasta en el 60% de las NET⁷⁴. Suelen manifestarse con fotofobia, eritema y dolor. Las erosiones conjuntivales son frecuentes y tienden a formar sinequias y simbléfaron (fig. 9)^{10,75}. La afección corneal es menos habitual y puede provocar opacidades. Otras complicaciones son xeroftalmia, iritis, iridociclitis, uveítis anterior y panofalmitis^{5,74,75}.

Manifestaciones sistémicas

Aunque el SSJ-NET es un proceso sistémico, estas manifestaciones suelen ser inespecíficas, secundarias y proporcionales a la extensión de la necrosis epidérmica, destacando las siguientes^{5,6,73}:

Síntomas constitucionales. Son constantes y de intensidad proporcional a la SCT afectada. Suelen ser los pródromos del cuadro, simulando un síndrome gripal con astenia, cefalea, artromialgias y fiebre persistentemente alta (debida al fármaco o a la IL-1). Por ello, la hipertermia no es un marcador fiable de infección, a diferencia de la hipotermia^{5,6,12}. Los cuadros confusionales indican complicaciones hemodinámicas y sépticas⁵.

Pérdida de fluidos. Al dañarse la epidermis se pierde su función impermeabilizadora, con lo que la pérdida transdérmica de líquidos, electrolitos y proteínas es masiva (3-4 l/día en adultos con un 50% de la SCT afectada). Esto comporta una disminución del volumen intravascular y alteraciones hidroelectrolíticas graves que, si no se corrigen, desembocan en alteraciones hemodinámicas que pueden provocar una insuficiencia renal aguda prerrenal (detectable como oliguria hiperosmolar y uremia), fallo renal y shock^{5,10,12}.

Aumento del gasto energético y alteración de la termorregulación. La pérdida de la barrera cutánea supone, de forma proporcional a su extensión, un incremento de las pérdidas calóricas, doblándose el gasto basal si se afecta el 50% de la SCT. La homeotermia se intenta mantener mediante un estado hipercatabólico, con escalofríos y fiebre⁵.

La pérdida proteica, a través de la piel dañada y de la excreción urinaria de derivados nitrogenados del catabolismo, puede alcanzar los 200 mg/día. Además, la disminución de la acción de la insulina, por inhibición de su secreción y/o resistencia tisular que se manifiestan con hiperglucemia y glucosuria, obliga a usar las proteínas como fuente energética^{5,10}. Todo esto provoca hipoproteinemia e hypoalbuminemia⁷⁶.



Figura 8. Mucositis oral. Erosiones y costras labiales con ulceración lingual difusa.



Figura 9. Mucositis ocular. Erosiones, pseudomembranas y sinequias conjuntivales.

Alteraciones inmunológicas. Son inespecíficas, proporcionales a la SCT desepitelizada y se correlacionan con la incidencia de infecciones y la mortalidad^{5,6,10}. Destacan la disminución de los valores de inmunoglobulinas y de linfocitos T CD4⁺ circulantes, de la respuesta antigénica linfocitaria *in vitro*, de la actividad citotóxica de los linfocitos T y de las células *natural killer* y de las actividades quimiotáctica y fagocítica granulocitarias^{5,62}.

Infecciones. Son las complicaciones más temibles, por ser la principal causa de muerte y de retraso de la reepitelización^{5,6,10,12,38}. Pueden ser cutáneas y/o sistémicas (neumonía, bacteriemia, sepsis, etc.), tanto de forma primaria como secundaria. Los restos necróticos, los exudados y las alteraciones inmunitarias favorecen la

sobreinfección por un amplio espectro de gérmenes, entre los que destacan *Staphylococcus aureus* en fases precoces y, con posterioridad, la flora intestinal, especialmente *Pseudomonas aeruginosa*^{5,10}. Aunque las infecciones estafilocócicas sistémicas suelen originarse a partir de focos cutáneos (especialmente catéteres), las producidas por enterobacterias no precisan esta colonización cutánea previa. Los corticoides y los antibióticos favorecen la acción de otros patógenos menos frecuentes, como *Candida albicans*⁵. Los principales marcadores de sepsis son el deterioro del estado general, el nivel de conciencia, la función respiratoria, el estado hemodinámico y la termorregulación, así como el aumento del volumen gástrico residual en los portadores de sonda nasogástrica y el aumento de las necesidades de insulina⁹⁸.

Manifestaciones respiratorias. Son frecuentes y de mal pronóstico^{5,10}. Pueden estar provocadas por un daño epitelial directo o secundario. Destacan las erosiones traqueobronquiales (20% de las NET) y el edema pulmonar subclínico, desencadenado por el aumento de la permeabilidad alveolocapilar. Si no se detecta este edema radiológicamente se puede provocar, al hidratar rápidamente, un edema agudo de pulmón (30% de las NET), una neumonitis intersticial difusa o un síndrome del distrés respiratorio del adulto. El edema se manifiesta con disnea, hipoventilación e hipoxemia, precisando ventilación asistida el 10-20% de las NET, aunque es poco eficaz y la alteración de la difusión puede cronificarse^{5,98,77}. Las neumonías infecciosas se observan hasta en un 30% de pacientes⁹.

Manifestaciones digestivas. La más importante es la hemorragia, producida por erosiones localizadas o diseminadas de cualquier mucosa digestiva, aunque predominan las úlceras gastrointestinales por estrés^{78,79}. La afección específica más frecuente es la esofágica, que se manifiesta con disfagia, constricciones e incluso rotura esofágica^{6,79,80}. Ocasionalmente, aparece una diarrea exudativa sanguinolenta⁵.

En la mitad de los casos hay una elevación moderada y autolimitada de las transaminasas, de las amilasas y de las lipasas plasmáticas, aunque sólo una minoría de pacientes sufren una hepatitis franca (10%) o una pancreatitis aguda^{10,17,81}.

Afección renal. Es frecuente y secundaria a los cambios hemodinámicos, aunque puntualmente las alteraciones inmunológicas pueden provocar una glomerulonefritis o evolucionar hacia la necrosis tubular y la insuficiencia renal aguda⁵.

Alteraciones hematológicas. Son casi constantes la anemia polifactorial y la linfopenia. La neutropenia (30% de las NET) es la alteración de peor pronóstico^{5,68,82,83}. También se han descrito trombopenia, alteraciones del tiempo de protrombina y coagulación intravascular diseminada⁸⁴. Pese a su etiología farmacológica, la eosinofilia es rara⁵.

HISTOLOGÍA

Microscopia óptica. Las biopsias de diferentes partes de una misma lesión y de diferentes lesiones en un mismo paciente pueden presentar distintos estadios evolutivos^{76,85}. Su característica común es el contraste entre la clara necrosis epidérmica y el escaso infiltrado inflamatorio dérmico⁸⁵.

Los estadios precoces son similares al EM, con espongirosis y queratinocitos necróticos dispersos basales, asociados a linfocitos (satelitosis) y macrófagos^{5,6,85,86}. Sin embargo, podemos diferenciarlos porque en el SSJ-NET predomina la necrosis, que rápidamente afecta a toda la epidermis, frente a una exocitosis discreta y un mínimo infiltrado dérmico superficial linfohistiocitario con ausencia de vasculitis^{76,85,86}. En cambio, en el EM hay necrosis focal de queratinocitos basales, exocitosis epidérmica moderada o intensa y un infiltrado linfohistiocitario dérmico más abundante que adopta un patrón liquenoide^{85,86}. Además, en el SSJ-NET faltan los cambios dérmicos postinflamatorios del EM (melanófagos, fibrosis, alteraciones vasculares, etc.). Las diferencias histológicas entre el SSJ y la NET son cuantitativas (con mayor inflamación y menor necrosis en el SSJ)⁸⁵.

En fases avanzadas, la necrosis de los queratinocitos es masiva, formándose ampollas subepidérmicas por vacuolización basal con despegamiento dermoepidérmico^{6,51}. Se ha sugerido que en el SSJ la necrosis de los queratinocitos aislados confluye progresivamente hasta afectar a toda la epidermis, mientras que en la NET se produce una necrosis coalicuativa masiva y sincrónica de todas las capas epidérmicas. La observación de unos u otros hallazgos probablemente sólo dependa del momento evolutivo de la lesión que se biopsia. El epitelio de los folículos pilosos suele respetarse, favoreciendo la reepitelización⁵.

Inmunohistoquímica. Aunque inicialmente predominan los linfocitos T CD4⁺ *helper* dermoepidérmicos, en fases avanzadas son sustituidos por subpoblaciones CD8⁺ citotóxicas en la epidermis y poblaciones CD8⁺ de memoria dentro de las ampollas^{5,6,51,65-67,87}.

Inmunofluorescencia directa. A diferencia del EM, estos estudios son negativos^{5,88}.

Microscopia electrónica. Se observan queratinocitos basales necróticos con queratina empaquetada y ausencia de la membrana plasmática en los puntos de contacto con los linfocitos. También se objetiva una interrupción intermitente de la lámina densa en el suelo de la ampolla⁸⁹.

DIAGNÓSTICO

Es sobre todo clínico, pero el examen de la biopsia cutánea y/o de la epidermis desprendida es recomendable para confirmarlo y por razones medicolegales³⁸. El examen de secciones congeladas permite obtener resultados rápidamente⁵. En sus fases precoces debe

diferenciarse de otras enfermedades que cursan con exfoliación y/o vesiculación confluyentes, de las que destacamos las siguientes (tabla V)^{5,6,38,90}.

Enfermedad del injerto contra el huésped aguda tipo IV. Clínica y patológicamente es muy similar a la NET y ambos cuadros se superponen^{10,43}. La EICHA tiende a presentar mayor afección hepática y/o gastrointestinal y suele respetar la mucosa ocular. Histológicamente, en la EICHA es más abundante el infiltrado inflamatorio dermoepidérmico, se afecta el epitelio folicular y es frecuente observar depósitos intraepidérmicos de pigmento biliar^{43,91}.

Síndrome estafilocócico de la piel escaldada. Clásicamente, afecta a niños, pero también a adultos inmunodeprimidos⁹². Por acción de las exotoxinas de *S. aureus* se produce una exfoliación rápida y superficial, subcórnea, con signo de Nikolsky positivo. No se observan lesiones en «diana» ni afección importante del estado general. Puede existir afección conjuntival, pero son excepcionales las lesiones en otras mucosas⁹³. Los antibióticos detienen rápidamente su progresión y cura en pocos días.

Síndrome del shock tóxico. También está producido por toxinas estafilocócicas. Típicamente aparece en mujeres fértiles como un eritema difuso con descamación de manos y pies⁹⁴. Infrecuentemente, puede haber ampollas, lo que plantea dudas diagnósticas⁹⁵.

Enfermedad de Kawasaki. Se trata de un proceso casi exclusivamente infantil caracterizado por un exantema morbiliforme o escarlatiniforme asociado a una inyección conjuntival, queilitis exfoliativa, lengua aframbuesada y descamación acral, lo que puede sugerir un SSJ-NET. Sin embargo, no se acompaña de vesículas, ampollas ni zonas denudadas en la piel o las mucosas⁹⁶.

Eritema fijo pigmentado diseminado. Es una toxicodermia infrecuente de etiología e histología similares al SSJ-NET. Presenta lesiones ovaladas violáceas, bien delimitadas, sin «dianas» y con vesiculación opcional. La afección del glande es típica, aunque las erosiones en otras mucosas son raras. Es muy sugestivo el antecedente de episodios recurrentes de lesiones que aparecen sobre las máculas hiperpigmentadas residuales de brotes previos. Las pruebas de provocación aplicando el medicamento sospechoso sobre las máculas pigmentadas pueden ser positivas⁹⁷.

Enfermedades ampollares autoinmunes. Destaca el pénfigo paraneoplásico y la dermatosis IgA lineal del adulto, que pueden aparecer súbitamente, pero la inmunofluorescencia directa (IFD) e indirecta (IFI) son diagnósticas^{6,7}. En 1993 se describió una nueva enfermedad ampollar subepidérmica que clínicamente remedaba a la NET. Se caracteriza por la presencia de anticuerpos circulantes dirigidos frente a una proteína de 105 kD situa-

TABLA V. Diagnóstico diferencial del síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica

Enfermedad del injerto contra el huésped aguda tipo IV
Síndrome estafilocócico de la piel escaldada
Síndrome del shock tóxico
Eritema fijo pigmentado diseminado
Toxicodermias maculopapulosas
Enfermedad de Kawasaki
Enfermedades ampollares autoinmunes
Pénfigo paraneoplásico
Dermatosis IgA lineal del adulto
Enfermedad ampollar subepidérmica antiproteína de 105 kD
Erupciones pustulosas diseminadas
Pustulosis exantemática aguda generalizada
Psoriasis pustulosas
Erupciones pustulosas posvirales
Escarlatina
Eritrodermia
Intoxicación por ácido bórico
Quemaduras de tipo químico o térmico
Escaldaduras por líquidos y gases calientes
Lesiones ampollares del coma
Reacciones fototóxicas

da en la porción más profunda de la lámina lúcida, que dan lugar a un patrón dérmico en la IFI con CINA 1 M⁹⁸.

Escarlatina. Presenta fiebre y eritrodermia descamativa, pero no vesiculación⁶.

Eritrodermia. Hay eritema y descamación cutáneos generalizados. Aunque ocasionalmente se observan grandes escamas, la capa córnea está engrosada y el signo de Nikolsky es negativo⁵.

Dermatosis pustulosas diseminadas. Destaca la pustulosis exantemática aguda medicamentosa⁵. Pueden presentar una exfoliación superficial extensa y vesiculación, pero falta la mucositis. Histológicamente, se observan pústulas intraepidérmicas superficiales y espongiosis⁹⁹.

Intoxicación por ácido bórico. En los niños puede simular escaldaduras, pero la historia clínica es orientadora^{5,6}.

Escaldaduras de tipo químico o térmico y lesiones ampollares del coma. Usualmente las mucosas están respetadas y las lesiones se localizan en las áreas expuestas al agente lesivo^{5,6}. La historia clínica suele permitir su identificación.

Reacciones fototóxicas. Aunque pueden simular clínica y patológicamente un SSJ-NET, la localización y la historia clínica facilitan el diagnóstico⁵.

PRONÓSTICO

Es muy variable y depende de la clínica. La mortalidad es del 20-30% en la NET e inferior al 5% en el SSJ^{5,12,18}. La principal causa de muerte es la sepsis, sobre todo por *S. aureus*, *P. aeruginosa* y otros gérmenes gramnegativos. También son importantes el edema agu-



Figura 10. Onicomadesis residual.

do de pulmón, el tromboembolismo pulmonar y la hemorragia digestiva^{10,78,100}.

Los principales factores pronósticos son similares a los de los grandes quemados, aunque el pronóstico global es peor para la misma extensión y profundidad (quemaduras de segundo grado), probablemente debido a sus manifestaciones extracutáneas^{27,76,101}. El principal factor pronóstico es la extensión máxima de la SCT desepitelizada, seguido de las edades extremas y la uremia³⁸. También destacan la afección visceral, sobre todo respiratoria y renal, la leucopenia, la neutropenia, la linfopenia, la trombopenia, la coexistencia de enfermedades graves, especialmente la EICHA, el retraso en el ingreso en una unidad especializada y la ausencia de factores etiológicos evidentes^{5,6,10,76,83}. La mortalidad aumenta proporcionalmente al retraso en la retirada de la medicación causal, cifrándose este incremento en un 30% por cada día de retraso, sobre todo en los compuestos con una vida media menor de 24 h²⁷. La infección por el VIH y el tipo de fármaco implicado no parecen tener valor pronóstico^{5,12,47}.

Otro aspecto no despreciable son las secuelas. La piel suele curar sin cicatrices, aunque pueden aparecer en zonas infectadas o sometidas a presión. Es muy frecuente la hipo e hiperpigmentación parcheada, especialmente intensa y persistente en personas con fototipos altos¹⁰². Otras secuelas son los nevos melanocíticos eruptivos y la hipo e hiperhidrosis generalizadas^{5,10,103}. La onicomadesis con recuperación total o parcial es muy común (fig. 10)⁵. Las erosiones mucosas pueden persistir durante meses y curar con cicatrices atróficas o sinequias¹⁰. Las estenosis esofágicas son frecuentes cuando se afecta esta mucosa⁸⁰.

Las secuelas más frecuentes e importantes son las oculares (35-55% de las NET supervivientes)^{5,10,104}. Predomina la xeroftalmia similar a la del síndrome de Sjögren, aunque también puede haber epífora obstructiva^{105,106}. El síndrome seco, junto a las posibles distriquia, sinequias conjuntivales, simbléfaron, metaplasia escamosa y neovascularización conjuntival, puede provocar lesiones corneales, que se manifiestan como fotofobia, quemazón, disminución de la agudeza visual e, incluso, ceguera^{5,10,104}.

TABLA VI. Manejo en urgencias del paciente afectado de necrólisis epidérmica tóxica

Mantener un medio ambiente templado (30-32 °C)
Evitar cualquier tipo de trauma cutáneo (decúbitos prolongados y adhesivos)
Evitar y/o suspender la administración de corticoides
Retirar y/o sustituir todos aquellos fármacos que no sean estrictamente imprescindibles
Evaluar y monitorizar el estado basal del paciente
Parámetros clínicos → Peso, frecuencia respiratoria, frecuencia cardíaca, presión arterial, diuresis y estado de conciencia
Parámetros analíticos → Hemograma, estudios bioquímicos en sangre y en orina (glucosa, urea, creatinina e hidroelectrolitos con fosforemia), gasometría arterial y radiografía de tórax
Calcular la extensión de la superficie cutánea afectada de desprendimiento epidérmico (denudación, necrosis y vesiculoampollas), usando tablas de quemados o la regla de los nueve
Insertar vías venosas periféricas y administrar soluciones macromoleculares
Las necesidades durante las primeras 24 h son de:
Albúmina diluida en solución salina isotónica 40 g/l →
Administrar 1 mg/kg peso corporal/% superficie corporal total (SCT) afectada
Solución salina isotónica 0,7 ml/kg peso corporal/% SCT afectada
Lavar toda la superficie mucocutánea con solución antiséptica (solución de gluconato de clorhexidina al 0,05-0,1%)
Cubrir dermis expuesta con gasas impregnadas en antisépticos y/o apósitos biológicos o sintéticos
Instalar colirios antibióticos antes de la exploración oftalmológica por un especialista
Colocar una sonda nasogástrica y administrar 1.500 Kcal en 1.500 ml las primeras 24 h e incrementar el aporte en 500 Kcal/día hasta llegar a las 3.500-4.000 Kcal/día
Suspender la nutrición enteral si el volumen gástrico residual supera los 50 ml
Realizar fotografías clínicas seriadas
Realizar una biopsia cutánea
Examinar urgentemente una sección congelada si se sospecha un síndrome estafilocócico de la piel escaldada
Tranquilizar al paciente y administrar sedantes si la función pulmonar lo permite
Remitir al paciente urgentemente a una unidad de quemados especializada

TRATAMIENTO

En los pacientes con una desepitelización superior al 10% de la SCT y/o afección visceral grave, los principios terapéuticos fundamentales son el ingreso temprano en una unidad de quemados y su manejo por un equipo multidisciplinario que incluya dermatólogos, cirujanos plásticos, oftalmólogos, intensivistas y enfermería especializada^{5,6,36,76,105}. En los pacientes con una afección menor suele bastar el tratamiento sintomático ambulatorio y las curas de las lesiones desepitelizadas, aunque requieren un estrecho seguimiento, sobre todo durante la primera semana de su evolución¹⁰⁷. El retraso en el traslado a una unidad especializada superior a 48 h desde el inicio de las lesiones cutáneas comporta un aumento de la mortalidad y de la estancia hospitalaria⁷⁶. Las bases del tratamiento son similares a las aplicadas en los grandes quemados (tabla VI), destacando el soporte vital, la protección cuidadosa de la dermis y las mucosas expuestas, la monitorización y el mantenimiento del ba-

lance hidroelectrolítico, el soporte nutricional, el tratamiento del dolor, el tratamiento sintomático y la prevención, el diagnóstico y el tratamiento precoces de las complicaciones, en especial de las infecciosas^{5,6,38,76,105}. Entre los parámetros a monitorizar destacan los hematológicos (hemograma), los bioquímicos (urea, creatinina, fosforemia, electrolitos y glucosa en plasma y en orina), los respiratorios (frecuencia respiratoria, gasometría y radiografía de tórax), los hemodinámicos (frecuencia cardíaca, presión arterial y diuresis), el nivel de conciencia y la SCT desepitelizada³⁸.

Retirada de medicamentos

Ante un paciente en el que se sospeche una toxicodermia y presente signos de gravedad, en especial erosiones mucosas, dolor o desprendimiento cutáneo, es fundamental retirar rápidamente todos los fármacos que tome y no sólo los más probablemente responsables, ya que si mantenemos algún fármaco causal poco evidente el cuadro progresará¹². En general, la morbilidad derivada de esta retirada suele ser muy baja³⁸. El retraso en la retirada del medicamento causal aumenta la mortalidad, por lo que no está justificado continuar su administración, independientemente de sus indicaciones²⁷. Sin embargo, debido a su veloz progresión, la retirada temprana del medicamento, antes de que aparezcan erosiones mucosas o signos de desprendimiento epidérmico, suele depender más de la iniciativa del paciente que de la intervención del médico. Si la enfermedad progresa más allá de los primeros 3-4 días conviene revisar la historia clínica y reinterrogar al paciente y a sus allegados para detectar posibles medicamentos causales que se estén administrando inadvertidamente, así como comprobar que no administramos fármacos con reactividad cruzada con los implicados.

Fluidoterapia y nutrición

La corrección temprana de las alteraciones hidroelectrolíticas es vital. La cuantificación diaria del balance hidroelectrolítico permite adecuar el volumen y ritmo del aporte (hasta 5-7 l en las primeras 24 h)^{48,105}. Se administrará entre 2/3 y 3/4 de los requerimientos que correspondería en función de la SCT desepitelizada según las fórmulas usadas en los quemados, ya que éstas sobrestiman las necesidades de los pacientes afectados de SSJ-NET^{38,76,105}. Se deben aportar masivamente líquidos, electrolitos y macromoléculas (albúmina y/o coloides), junto con fosfatos, cuyo déficit causa frecuentemente insulinorresistencia, alteraciones neuropsíquicas y diafragmáticas^{100,105,108}. Una diuresis de 0,5-1 ml/kg/h indica una fluidoterapia correcta⁷⁶.

El aporte nutricional debe compensar los aumentados gastos energético y proteico, facilitando la reepitelización¹⁰⁹. En las formas graves se recomienda administrar 2-3 g de proteínas/kg/día (3-4 g de proteínas/kg/día en niños)⁵. Las frecuentes alteraciones del metabolismo glucídico suelen requerir insulinización^{5,108}.

La reposición oral directa o mediante sonda nasogástrica, pese a ser ideal, no suele ser viable inicialmente

debido al riesgo de regurgitación y broncoaspirado derivado de la presencia de alteraciones cognitivas, del vaciado gástrico y de las mucosas orofaríngea y esofágica^{5,6,90,105,108,109}. Así pues, se usarán vías parenterales periféricas, evitando las vías centrales que, aunque permiten monitorizar la presión venosa central, sirven de puerta de entrada para los procesos sépticos¹⁰⁵. Se aumentará progresivamente el aporte oral a costa del parenteral, siempre y cuando el volumen gástrico residual sea inferior a 50 ml⁵.

Cuidados generales

Medidas ambientales. Se debe mantener la homeotermia, minimizando las pérdidas calóricas con una temperatura ambiental estable (30-32 °C) y otras medidas (lámparas de infrarrojos y baños calientes, etc.)^{105,110}. La utilidad de las cámaras hiperbáricas es discutible^{105,111}.

Medidas posturales. Los cambios posturales, los colchones de aire y la prohibición de adhesivos evitan microtraumas y decúbitos que facilitan la desepitelización^{76,105,111,112}.

Soporte psicoemocional. El SSJ-NET comporta importantes secuelas psicológicas, por lo que puede requerir ayuda especializada¹⁰⁵. Si la función respiratoria lo permite, se debe tratar el intenso dolor con tranquilizantes y sedantes^{5,76,105}. Ante toda alteración mental se debe descartar organicidad (sepsis, psicosis corticoidea o encefalopatía metabólica).

Otros cuidados genéricos. También se aplicarán las medidas comunes a todo paciente grave. La anticoagulación con heparinoides es útil, ya que previene el tromboembolismo pulmonar y no aumenta significativamente el sangrado cutáneo^{5,10}. La gastroprotección disminuye la incidencia de las úlceras gastrointestinales. Los cuidados respiratorios previenen las infecciones respiratorias¹⁰⁵. La administración de hemoderivados, como meros correctores de la hipovolemia, debe evitarse por sus riesgos epidemiológicos.

Cuidados locales cutáneos

Son vitales para mantener las funciones cutáneas y evitar la desecación y la infección^{5,6,76,105}. La manipulación y el traslado del paciente deben hacerse de forma aséptica³⁸. La limpieza cutánea diaria con antimicrobianos (acetato de aluminio, permanganato potásico, sulfato de cobre, ácido acético, bacitracina, neomicina, gentamicina, nitrofurazona, oxitetraciclina, etc.) previene las infecciones^{76,105}. Las curas con sulfadiacina argéntica, pese a su eficacia en los quemados, son controvertidas al provocar neutropenia, retardar la cicatrización y pertenecer a las sulfamidas. En cambio, el uso de gasas impregnadas con solución de nitrato de plata al 0,5% y, sobre todo, de gluconato de clorhexidina al 0,05-0,1% está en alza por su escaso potencial sensibilizante, mínima absorción sistémica y amplia actividad bacterici-

da (cubriendo *S. aureus* resistentes a metilina y *Pseudomonas*)^{5,76,105}.

Se aconseja desbridar los tejidos necróticos y cubrir la dermis expuesta con apósitos biológicos o sintéticos^{105,113}. Se usan diversos materiales como apósitos, incluyendo gasas vaselinadas o impregnadas con antisépticos, hidrogeles, autoinjertos, xenoinjertos porcinos, aloinjertos criopreservados, piel cultivada, sustitutos cutáneos sintéticos y alginatos^{5,6,105,108,114-116}. En general, la piel se regenera más rápidamente bajo la epidermis necrótica que bajo los apósitos, por lo que algunos autores limitan o evitan su uso^{5,105}.

Cuidado de las mucosas

Deben lavarse varias veces al día con antisépticos, retirando los residuos y las costras^{5,6}. El oftalmólogo debe explorar inicial y diariamente las mucosas oculares, a ser posible con lámpara de hendidura y fluoresceína, desbridando precozmente las sinequias que se formen⁷⁴. El ojo se limpiará cada 1-2 h con suero fisiológico, retirando costras y seudomembranas, y aplicando colirios y pomadas lubricantes y antibióticos^{5,74}. La eficacia antiinflamatoria de los corticoides locales es dudosa¹⁰⁵. Las lágrimas artificiales son útiles para paliar la xerofalmia¹⁰⁶. Todas estas medidas son fundamentales para prevenir y tratar las infecciones, las sinequias conjuntivales y las úlceras corneales. Para las lesiones orales son útiles los enjuagues con antimicóticos.

Infecciones

El manejo aséptico del paciente y el recambio periódico de catéteres y sondas disminuye el riesgo de infecciones nosocomiales⁵. Los cultivos seriados de diferentes muestras (catéteres, sondas, piel, sangre, etc.) permiten detectarlas incluso antes de que ocasionen síntomas¹⁰⁵.

Es desaconsejable el uso profiláctico de antibióticos sistémicos de amplio espectro, excepto tal vez en neutropénicos^{6,117}. En cambio, se deben administrar precozmente ante signos de infección (cultivos positivos, leucopenia, hipotensión, oliguria, retraso del vaciamiento gástrico, escalofríos, hipo o hipertermia, alteraciones mentales o del estado general)^{76,105,108}. Su elección es empírica a la espera de los antibiogramas, aunque deben cubrir los gérmenes que suelen colonizar la piel, en especial estafilococos y bacilos gramnegativos¹⁰. Debido a las alteraciones hidroelectrolíticas, proteicas, hepáticas y renales es fácil obtener valores plasmáticos de antibióticos tóxicos o subterapéuticos, por lo que éstos deben monitorizarse⁵.

Terapias específicas

No existe ningún tratamiento específico, de eficacia demostrada, que altere su aparición o curso, probablemente porque se instauran en fases evolucionadas. Ello se debe a que el tiempo medio entre el inicio del cuadro y el ingreso es de 2 días, la máxima SCT desepitelizada se alcanza en 3,6 días y la fase de progresión dura 4 días en el SSJ y 5,8 días en la NET^{5,12,36,38,90}. Los más importantes son los corticoides y los inmunomoduladores.

Corticoides sistémicos. Pese a ser el tratamiento clásico, actualmente están en desuso e incluso se retiran si el paciente los recibía al ingreso, ya que no existen estudios aleatorizados que los avalen^{6,76,117,118}. Sus defensores sostienen que su uso breve y precoz –antes del despegamiento dermoepidérmico– detiene la necrosis cutánea al inhibir la secreción del TNF- α ¹¹⁹. Aunque frenan la acción inicial de la inmunidad celular y retrasan la liberación de las citocinas efectoras, no tienen ningún efecto sobre éstas¹²⁰.

Múltiples evidencias los desaconsejan, sobre todo cuando la desepitelización supera el 20% de la SCT y en niños^{22,25,26,108,117,121}. Retrasan el inicio clínico y la hospitalización, pero no mejoran la evolución final, no previenen la enfermedad –hasta un 9% de casos de NET los estaban recibiendo a altas dosis en el momento de presentar sintomatología–, no frenan la extensión de la necrosis epidérmica y no disminuyen la severidad de las lesiones mucosas ni la incidencia de secuelas oculares^{5,105,120-122}. En cambio, aumentan la morbimortalidad, el catabolismo proteico, el tiempo de hospitalización y de cicatrización, así como la incidencia de infecciones y de hemorragias digestivas^{10,122}. Parecen aumentar la mortalidad más porque enmascaran las complicaciones sépticas que porque realmente aumenten su incidencia¹²¹.

Inmunomoduladores. Se usan puntualmente en las formas graves, solos o como ahorradores de corticoides, pero no se dispone de datos fiables sobre su eficacia y seguridad^{5,6,38,76,105}. La ciclofosfamida es el más usado al inducir tolerancia frente al fármaco causal¹²³. También se usan la plasmaféresis, las inmunoglobulinas intravenosas, los anticuerpos monoclonales anticitocinas, el metotrexato, la ciclosporina A y la pentoxifilina^{5,6,71,105,124-126}.

Tratamiento de las secuelas

La fotoexposición empeora las discromías residuales y la xerosis, por lo que debe evitarse. Las secuelas oculares requieren seguimiento, el uso de lágrimas artificiales y lubricantes y, ésta ocasionalmente, cirugía, aunque aporta pocos beneficios^{5,105,127}. La tretinoína tópica puede ser útil para tratar la queratinización conjuntival y corneal residual¹²⁸. En la estenosis esofágica son eficaces las dilataciones seriadas⁸⁰. Las sinequias y las úlceras genitales precisan cuidados tópicos, pero pueden llegar a necesitar cirugía^{5,6,38,76}.

Uso posterior de fármacos

Todo paciente con antecedentes de SSJ-NET debe evitar todos los fármacos sospechosos y los compuestos relacionados, ya que se han descrito episodios repetidos frente a compuestos de una misma familia¹²⁹. Se debe entregar al paciente un informe especificando todos los medicamentos que había tomado, ya que no siempre el fármaco más probable y/o supuestamente implicado es verdaderamente el responsable⁵. Cuando este medicamento es insustituible algunos autores intentan una de-

sensibilización en régimen hospitalario, debido al riesgo de recidiva¹³⁰. En cambio, no está justificada la restricción del uso de otros fármacos³⁸. Se ha de informar a los familiares directos de su mayor riesgo de sufrir la enfermedad frente al mismo medicamento. Al médico responsable del paciente le corresponde evaluar los fármacos sospechosos y notificarlo a las agencias de farmacovigilancia^{131,132}. La infrecuencia del cuadro hace excepcional que aparezca durante los estudios clínicos previos a la comercialización, por lo que la comunicación de unos pocos casos tiene repercusiones importantes, pudiendo provocar la retirada del producto del mercado¹².

BIBLIOGRAFÍA

1. Stevens A, Johnson F. A new eruptive fever associated with stomatitis and ophthalmia: report of two cases in children. *Am J Dis Child* 1922; 24: 526-533.
2. Lyell A. Toxic epidermal necrolysis: an eruption resembling scalding of the skin. *Br J Dermatol* 1956; 68: 355-361.
3. 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: 92-96.
4. Assier H, Bastuji-Garin S, Revuz J, Roujeau JC. Erythema multiforme with mucous membrane involvement and Stevens-Johnson syndrome are clinically different disorders with distinct causes. *Arch Dermatol* 1995; 131: 539-543.
5. Roujeau JC, Chosidow O, Saiag P, Guillaume JC. Toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome). *J Am Acad Dermatol* 1990; 23: 1039-1058.
6. Becker DS. Toxic epidermal necrolysis. *Lancet* 1998; 351: 1417-1420.
7. Roujeau JC. The spectrum of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a clinical classification. *J Invest Dermatol* 1994; 102: S28-S33.
8. Tay YK, Huff JC, Weston WL. *Mycoplasma pneumoniae* infection is associated with Stevens-Johnson syndrome, not erythema multiforme (Von Hebra). *J Am Acad Dermatol* 1996; 35: 757-760.
9. Brufau Redondo C. Eritema polimorfo. *Piel* 1991; 6: 321-329.
10. Revuz J, Penso D, Roujeau JC. Toxic epidermal necrolysis. Clinical findings and prognosis factors in 87 patients. *Arch Dermatol* 1987; 123: 1160-1165.
11. Roujeau JC, Revuz J. Toxic epidermal necrolysis: an expanding field of knowledge. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: 301-302.
12. Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L, Rzany B, Stern RS, Anderson T et al. Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *N Engl J Med* 1995; 333: 1600-1607.
13. Panciera DL, Bevier D. Management of cryptococcosis and toxic epidermal necrolysis in a dog. *J Am Vet Med Assoc* 1987; 191: 1125-1127.
14. Chan HL, Stern RS, Arndt KA, Langlois J, Jick SS, Jick H 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 outpatients. *Arch Dermatol* 1990; 126: 43-47.
15. Naldi L, Locato F, Marchesi L, Cainelli T. Incidence of toxic epidermal necrolysis in Italy. *Arch Dermatol* 1990; 126: 1103-1104.
16. Roujeau JC, Guillaume JC, Fabre JP, Penso D, Fléchet ML, Girre JP. Toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome). Incidence and drug etiology in France, 1981-1985. *Arch Dermatol* 1990; 126: 37-42.
17. Strom BL, Carson JL, Halpern AC, Schinnar R, Sim Snyder E, Shaw M et al. A population based study of Stevens-Johnson syndrome. Incidence and antecedent drug exposures. *Arch Dermatol* 1991; 127: 831-838.
18. Schöpf E, Stühmer A, Rzany B, Victor N, Zentgraf R, Kapp JF. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: an epidemiologic study from West Germany. *Arch Dermatol* 1991; 127: 839-842.
19. Rzany B, Mockenhaupt M, Stocker U, Hamouda O, Schöpf E. Incidence of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome in Germany. *Arch Dermatol* 1993; 129: 1059.
20. Kauppinen K, Stubb S. Drug eruptions: causative agents and clinical types. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1984; 64: 320-324.
21. Guillaume JC, Roujeau JC, Revuz J, Penso D, Touraine R. The culprit drugs in 87 cases of toxic epidermal necrolysis (Lyell's syndrome). *Arch Dermatol* 1987; 123: 1166-1170.
22. Ruiz-Maldonado R. Acute disseminated epidermal necrosis types 1, 2 and 3: study of sixty cases. *J Am Acad Dermatol* 1985; 13: 623-635.
23. Hawk RJ, Storer JS, Daum RS. Toxic epidermal necrolysis in 6-week-old infant. *Pediatr Dermatol* 1985; 2: 197-200.
24. Leung A. Toxic epidermal necrolysis associated with maternal use of heparin. *JAMA* 1985; 253: 201.
25. Scully MC, Frieden IJ. Toxic epidermal necrolysis in early infancy. *J Am Acad Dermatol* 1992; 27: 340-344.
26. Jones WG, Halebian P, Madden M, Finkelstein J, Goodwin CW. Drug-induced toxic epidermal necrolysis in children. *J Pediatr Surg* 1989; 24: 167-170.
27. 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: 323-327.
28. Ting HC, Adam BA. Stevens-Johnson syndrome: a review of 34 cases. *Int J Dermatol* 1985; 24: 587-591.
29. Callaway JL, Tate WE. Toxic epidermal necrolysis caused by «gin and tonic». *Arch Dermatol* 1974; 109: 909.
30. Radimer GF, Davis JH, Ackerman AB. Fumigant-induced toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol* 1974; 110: 103-104.
31. Foged EK. Toxic epidermal necrolysis from oil lamp fuel. *Contact Dermatitis* 1984; 11: 135-136.
32. Phoon WH, Chan MO, Rajan VS, Tan KJ, Thirumoorthy T, Goh CL. Stevens-Johnson syndrome associated with occupational exposure to trichloroethylene. *Contact Dermatitis* 1984; 10: 270-276.
33. Valsecchi R, Cassina P, Cainelli T. Contact toxic epidermal necrolysis. *Contact Dermatitis* 1987; 16: 277.
34. Chan H. Toxic epidermal necrolysis in Singapore, 1987 through 1993: incidence and antecedent drug exposure. *Arch Dermatol* 1995; 131: 1212-1213.
35. Herborg H. Stevens-Johnson syndrome after mass prophylaxis with sulfadoxine for cholera in Mozambique. *Lancet* 1985; 2: 1072-1073.
36. Avakian R, Flowers FP, Araujo OE, Ramos-Caro FA. Toxic epidermal necrolysis: a review. *J Am Acad Dermatol* 1991; 25: 69-79.
37. Navarro Llanos A, Elizalde Eguinoa J, Boto de los Bueys A, Pujol de la Llave E. Necrólisis epidérmica tóxica en una paciente en tratamiento con altas dosis de deflazacort. *Med Clin (Barc)* 1996; 106: 599.
38. García Doval I, Roujeau JC, Cruces Prado MJ. Necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson: clasificación y actualidad terapéutica. *Actas Dermosifilogr* 2000; 91: 541-551.
39. Schmidt D, Kluge W. Fatal toxic epidermal necrolysis following reexposure to phenytoin: a case report. *Epilepsia* 1983; 24: 440-443.
40. Kauppinen K. Cutaneous reactions to drugs with special reference to severe bullous mucocutaneous eruptions and sulphonamides. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1972; 52: S1-S89.
41. Wolkenstein P, Chosidow O, Fléchet ML, Robbiola O, Paul M, Dumé L et al. Patch testing in severe cutaneous adverse drug reactions, including Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Contact Dermatitis* 1996; 35: 324-326.
42. De Groot R, Oranje AP, Vuzevski VD, Mettau JW. Toxic epidermal necrolysis probably due to *Klebsiella pneumoniae* sepsis. *Dermatologica* 1984; 169: 88-90.
43. Villada G, Roujeau J, Cordonnier C, Bagot M, Kuentz M, Wechsler J et al. Toxic epidermal necrolysis after bone marrow transplantation: study of nine cases. *J Am Acad Dermatol* 1990; 23: 870-875.
44. Saurat JH, Piguet PF. Human and murine cutaneous graft-vs-host disease. Potential models for the study of immunologically mediated skin disease. *Br J Dermatol* 1984; 111: S213-S218.
45. Saurat JH. Cutaneous manifestations of graft versus host disease. *Int J Dermatol* 1981; 20: 249-256.
46. Porteous DM, Berger TG. Severe cutaneous drug reactions (Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis) in human immunodeficiency virus infection. *Arch Dermatol* 1991; 127: 740-741.
47. Saiag P, Caumes E, Chosidow O, Revuz J, Roujeau JC. Drug-induced toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome) in patients infected with the human immunodeficiency virus. *J Am Acad Dermatol* 1990; 26: 567-574.
48. Burge SM, Dawber RPR. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in a patient with systemic lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol* 1985; 13: 665-666.
49. Newton JA, Martin-Bates E, McGibbon DH, McKee PH. Fatal toxic epidermal necrolysis associated with Hodgkin disease. *J R Soc Med* 1985; 78: S40-S42.
50. García Fernández D, García-Patos Briones V, Mollet Sánchez M, Castells Rodellas A. Síndrome de Stevens-Johnson por nevirapina. *Rev Clin Esp* 2000; 200: 179-180.
51. Redondo Bellón P. Etiopatogenia de la necrólisis epidérmica tóxica. *Piel* 1994; 9: 423-426.
52. Fisher PR, Shigeoka AO. Familial occurrence of Stevens-Johnson syndrome. *Am J Dis Child* 1983; 137: 914-916.
53. Roujeau JC, Huynh TN, Bracq C, Guillaume JC, Revuz J, Touraine R. Genetic susceptibility to toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol* 1987; 123: 1171-1173.
54. Friedmann PS, Strickland I, Firmohamed M, Park BK. Investigation of mechanisms in toxic epidermal necrolysis induced by carbamacepine. *Arch Dermatol* 1994; 130: 598-604.
55. Wolkenstein P, Charue D, Laurent P, Revuz J, Roujeau JC, Bagot M. Metabolic predisposition to cutaneous adverse drug reactions: role in toxic epidermal necrolysis caused by sulfonamides and anticonvulsants. *Arch Dermatol* 1995; 131: 544-551.

56. Wolkenstein P, Charue D, Roujeau JC, Revuz J, Bagot M. *In vitro* evaluation of genetic predisposition to toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 1993; 101: 490.
57. Dietrich A, Kawakubo Y, Rzany B, Mockenhaupt M, Simon JC, Schöpf E. Low N-acetylating capacity in patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Exp Dermatol* 1995; 4: 313-316.
58. Strickland I, Friedmann PS, Pirmohamed M, Park BK. Study of mechanisms in carbamacepine-induced toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol* 1993; 128: 490.
59. Tagami H, Tatsuta K, Iwatsuki K, Yamada M. Delayed hypersensitivity in ampicillin-induced toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol* 1983; 119: 910-913.
60. Roujeau JC, Dubertret L, Moritz S, Joualt H, Heslan M, Revuz J et al. Involvement of macrophages in the pathology of toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol* 1985; 113: 425-430.
61. Hagdrup H, Tonnesen MG, Clemmensen O, Andersen KE. Abnormalities of lymphocyte function and phenotypic pattern in a case of toxic epidermal necrolysis. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1992; 72: 268-270.
62. Bagot M, Charue D, Heslan M, Wechsler J, Roujeau JC, Revuz J. Impaired antigen presentation in toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol* 1993; 129: 721-727.
63. Wiener JS, Tucker JA, Walther PJ. Interleukin-2-induced dermatotoxicity resembling of toxic epidermal necrolysis. *South Med J* 1992; 85: 656-659.
64. Moncada B, Delgado C, Quevedo ME. Abnormal T-cell response in toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol* 1994; 130: 116.
65. Miyauchi H, Hosokawa H, Akaeda T, Iba H, Asada Y. T-cell subsets in drug-induced toxic epidermal necrolysis: possible pathogenic mechanism induced by CD8-positive T-cells. *Arch Dermatol* 1991; 127: 851-855.
66. Villada G, Roujeau JC, Clérieri T, Bourgault I, Revuz J. Immunopathology of toxic epidermal necrolysis. Keratinocytes, HLA-DR expression, Langerhans cells and mononuclear cells: an immunopathologic study of five cases. *Arch Dermatol* 1992; 128: 50-53.
67. Correia O, Delgado L, Ramos JP, Resende C, Fleming Torrinha A. Cutaneous T-cell recruitment in toxic epidermal necrolysis: Further evidence of CD8+ lymphocyte involvement. *Arch Dermatol* 1993; 129: 466-468.
68. Roujeau JC, Moritz S, Guillaume JC, Bombal C, Revuz J, Weil B et al. Lymphopenia and abnormal balance of T-lymphocyte subpopulations in toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol Res* 1985; 277: 24-27.
69. Inachi S, Mizutani H, Shimizu M. Epidermal apoptotic cell death in erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome. *Arch Dermatol* 1997; 133: 845-849.
70. Paul C, Wolkenstein P, Adle H, Wechsler J, Garchon HJ, Revuz J et al. Apoptosis as a mechanism of keratinocyte death in toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol* 1996; 134: 710-714.
71. Viard I, Wehrli P, Bullani R, Schneider P, Holler N, Salomon D et al. Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. *Science* 1998; 282: 490-493.
72. Duncan KO, Tigelaar RE, Bologna JL. Stevens-Johnson syndrome limited to multiple sites of radiation therapy in a patient receiving phenobarbital. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 493-494.
73. Roupe G, Alhmen M, Fagerberg B, Suurkula M. Toxic epidermal necrolysis with extensive mucosal erosions of the gastrointestinal and respiratory tracts. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1986; 80: 145-151.
74. Power W, Ghoraiishi M, Merayo-Llones J, Merayo-Llones J, Neves RA, Foster CS. Analysis of the acute ophthalmic manifestations of erythema multiforme/Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis disease spectrum. *Ophthalmology* 1995; 102: 1669-1676.
75. Wilkins J, Morrison L, White CR Jr. Oculocutaneous manifestations of the erythema multiforme/Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis spectrum. *Dermatol Clin* 1992; 10: 571-582.
76. Arévalo JM, Lorente JA. Tratamiento de la necrólisis epidérmica tóxica. *Med Clin (Barc)* 1998; 111: 27-31.
77. McIvor R, Zaidi J, Peters W, Hyland R. Acute and chronic respiratory complications of toxic epidermal necrolysis. *J Burn Care Rehabil* 1996; 17: 237-240.
78. Chan H. Observations on drug-induced toxic epidermal necrolysis in Singapore. *J Am Acad Dermatol* 1984; 10: 973-978.
79. Zweibaum B, Cohen H, Chandrasoma P. Gastrointestinal involvement complicating drug-induced toxic epidermal necrolysis. *Gastroenterology* 1986; 91: 469-474.
80. Hernan TE, Kushner DC, Cleveland RH. Esophageal stricture secondary to drug-induced toxic epidermal necrolysis. *Pediatr Radiol* 1984; 14: 439-440.
81. Tatnall FM, Dodd HJ, Sarkany I. Elevated serum amylase in a case of toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol* 1985; 113: 629-630.
82. Goens J, Song M, Fondou P, Blum D, Achten G. Haematological disturbances and immune mechanisms in toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol* 1985; 115: 255-259.
83. Westly ED, Weschler HL. Toxic epidermal necrolysis: granulocytic leucopenia as a prognostic indicator. *Arch Dermatol* 1984; 120: 721-726.
84. Kvasnicka J, Rezac J, Svejda J, Duchkova H, Kaze F, Zalud P et al. Disseminated intravascular coagulation associated with toxic epidermal necrolysis (Lyell's disease). *Br J Dermatol* 1979; 100: 551-558.
85. Côté B, Wechsler J, Bastuji-Garin S, Assier H, Revuz J, Roujeau JC. Clinicopathologic correlation in erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome. *Arch Dermatol* 1995; 131: 1268-1272.
86. Howland W, Golitz L, Weston W, Huff J. Erythema multiforme: clinical histopathologic, and immunologic study. *J Am Acad Dermatol* 1983; 10: 438-446.
87. Merot Y, Saurat JH. Clues to pathogenesis of toxic epidermal necrolysis. *Int J Dermatol* 1985; 24: 165-168.
88. Finan MC, Schroeter AL. Cutaneous immunofluorescence study of erythema multiforme: correlation with light microscopic patterns and etiologic agents. *J Am Acad Dermatol* 1984; 10: 497-506.
89. Komura J, Yamada M, Ofuji S. Ultrastructure of eosinophilic staining epidermal cells in toxic epidermal necrolysis and fixed drug eruption. *Dermatologica* 1972; 139: 41-48.
90. Parsons JM. Toxic epidermal necrolysis. *Int J Dermatol* 1992; 31: 749-768.
91. Dilday BR, Smoller BR. Intraepidermal bile pigment in skin biopsy specimens for graft-versus-host disease versus erythema multiforme. *Mod Pathol* 1998; 11: 1005-1009.
92. Snyder RA, Elias PM. Toxic epidermal necrolysis and staphylococcal scalded syndrome. *Dermatol Clin* 1983; 1: 235-248.
93. Amon RB, Dimond RL. Toxic epidermal necrolysis, rapid differentiation between staphylococcal and drug-induced disease. *Arch Dermatol* 1975; 111: 986-990.
94. Todd JK. Staphylococcal toxin syndromes. *Annu Rev Med* 1985; 36: 337-347.
95. Elbaum DJ, Wood C, Abuabara F, Morhem VB. Bullae in a patient with toxic shock syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1984; 10: 267-272.
96. Hansen RC. Staphylococcal scalded skin syndrome and Kawasaki disease. *Pediatr Clin North Am* 1983; 30: 533-544.
97. Baird B, De Villez R. Widespread bullous fixed drug eruption mimicking toxic epidermal necrolysis. *Int J Dermatol* 1988; 27: 170-174.
98. Chan LS, Fine JD, Briggaman RA, Woodley DT, Hammerberg C, Drugge RJ et al. Identification and partial characterization of a novel 105 kDalton lower lamina lucida autoantigen associated with a novel immune-mediated subepidermal blistering disease. *J Invest Dermatol* 1993; 101: 262-267.
99. Staughton RC, Payne CM, Harper JL, McMichen H. Toxic pustuloderma - a new entity? *J R Soc Med* 1984; 77: S6-S8.
100. Halebian PH, Corder VJ, Herndon D, Shires GT. A burn center experience with toxic epidermal necrolysis. *J Burn Care Rehabil* 1983; 4: 176-183.
101. Herndon DN. Toxic epidermal necrolysis: a systemic and dermatologic disorder best treated with standard treatment protocols in burn intensive care units without the prolonged use of corticosteroids. *J Am Coll Surg* 1995; 180: 340-342.
102. Smith DA, Burgdorf WHC. Universal cutaneous depigmentation following phenytoin-induced toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol* 1984; 10: 106-109.
103. Shoji T, Cockerell CJ, Koff AB, Bhawan J. Eruptive melanocytic nevi after Stevens-Johnson syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37: 337-339.
104. De Felice GP, Caroli R, Autelitano A. Long-term complications of toxic epidermal necrolysis (Lyell's disease): clinical and histopathologic study. *Ophthalmologica* 1987; 195: 1-6.
105. Del Pozo Losada J. Tratamiento de la necrólisis epidérmica tóxica. *Piel* 1995; 10: 435-438.
106. Roujeau JC, Koso M, Andre C, Revuz J, Phlippoyeau C, Wechsler J et al. Sjögren-like syndrome after drug induced toxic epidermal necrolysis. *Lancet* 1985; 2: 609-611.
107. Rasmussen JE. Erythema multiforme: Should anyone care about the standards of care? *Arch Dermatol* 1995; 131: 726-729.
108. Revuz J, Roujeau JC, Guillaume JC, Penso D, Touraine R. Treatment of toxic epidermal necrolysis. Créteil's experience. *Arch Dermatol* 1987; 123: 1156-1158.
109. Gamelli RL. Nutritional problems of the acute and chronic burn patient. Relevance to epidermolysis bullosa. *Arch Dermatol* 1988; 124: 756-759.
110. Finlay AY, Richards J, Holt PJA. Intensive therapy unit management of toxic epidermal necrolysis: practical aspects. *Clin Exp Dermatol* 1982; 7: 55-60.
111. Ruocco V, Bimonte D, Luongo C. Hyperbaric oxygen treatment of toxic epidermal necrolysis. *Cutis* 1986; 38: 267-271.
112. Thomson CW, Ryan DW, Dunkin LJ, Smith M, Marshall M. Fluidised-bed bed in the intensive-therapy unit. *Lancet* 1980; 1: 568-570.
113. Marvin JA, Heimbach DM, Engrav LH, Harnar TJ. Improved treatment of the Stevens-Johnson syndrome. *Arch Surg* 1984; 119: 601-605.
114. Sowder LL. Biobrane wound dressing used in the treatment of toxic epidermal necrolysis: a case report. *J Burn Care Rehabil* 1990; 11: 237-239.
115. Prasad JK, Feller I, Thomson PD. Use of amnion for the treatment of Stevens-Johnson syndrome. *J Trauma* 1986; 26: 945-946.
116. Birchall N, Langdon R, Cuono C, McGuire J. Toxic epidermal necrolysis: an approach to management using cryopreserved allograft skin. *J Am Acad Dermatol* 1987; 16: 368-372.
117. Heimbach DM, Engrav LH, Marvin JA, Harnar T, Grube BJ. Toxic epidermal necrolysis: A step forward in treatment. *JAMA* 1987; 257: 2171-2175.
118. Stables G, Lever R. Toxic epidermal necrolysis and systemic corticosteroids. *Br J Dermatol* 1993; 128: 357-360.
119. Heng MCY. Drug induced toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol* 1985; 113: 597-600.

120. Guibal F, Bastuji-Garin S, Chosidow O, Saiag P, Revuz JK, Roujeau JC. Characteristics of toxic epidermal necrolysis in patients undergoing long-term glucocorticoid therapy. *Arch Dermatol* 1995; 131: 669-672.
121. Halebian PH, Madden M, Finkelstein J, Corder VJ, Shires G. Improved burn center survival of patients with toxic epidermal necrolysis managed without corticosteroids. *Ann Surg* 1986; 204: 503-512.
122. Kim PS, Goldfarb IW, Gaisford JC, Slater H. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a pathophysiologic review recommendations for a treatment protocol. *J Burn Care Rehabil* 1983; 4: 91-100.
123. Heng MCY, Allen SG. Efficacy of ciclophosphamide in toxic epidermal necrolysis. Clinical and pathophysiologic aspects. *J Am Acad Dermatol* 1991; 25: 778-786.
124. Kamanabroo D, Schmitz-Landgraf W, Czarnetsky DM. Plasmapheresis in severe drug induced toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol* 1985; 121: 1548-1549.
125. Renfro L, Grant-Kels JM, Daman LA. Drug-induced toxic epidermal necrolysis treated with cyclosporin. *Int J Dermatol* 1989; 28: 441-444.
126. Redondo P, Ruiz de Erenchun F, Monedero P, Iglesias ME, Quintanilla E. Toxic epidermal necrolysis. treatment with pentoxifyline. *Br J Dermatol* 1994; 130: 688-689.
127. Arstikaitis MJ. Ocular aftermath of Stevens-Johnson syndrome. Review of 33 cases. *Arch Ophthalmol* 1973; 90: 376-379.
128. Tseng SCG. Topical tretinoin treatment for severe dry-eye disorders. *J Am Acad Dermatol* 1986; 15: 860-866.
129. Stüttgen G. Toxic epidermal necrolysis provoked by barbiturates. *Br J Dermatol* 1973; 88: 291-293.
130. White MV, Haddad ZH, Brunner E, Sainz C. Desensitization to trimethoprim-sulfamethoxazole in patients with acquired immune deficiency syndrome and *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Ann Allergy* 1989; 62: 177-179.
131. Stern RS, Bigby M. An expanded profile of cutaneous reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs: report of a specialty based system for spontaneous reporting of adverse reactions to drugs. *JAMA* 1984; 252: 1433-1437.
132. Soffer A. The practitioner's role in detection of adverse drug reactions. *Arch Intern Med* 1985; 145: 232-233.